

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Année Scolaire 1940-1941 — N° 40

LES TUMEURS MAMMAIRES DES CARNIVORES DOMESTIQUES

Essai sur leur Déterminisme Hormonal

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 23 Juillet 1941

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

PAR

Jules COTTET

Né le 21 Février 1915, à HUILLY (Saône-et-Loire)



LYON

BOSC Frères M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

1941

Les tumeurs mammaires des carnivores domestiques
Essai sur leur déterminisme hormonal



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554210_0100

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Année Scolaire 1940-1941 — N° 40

LES TUMEURS MAMMAIRES DES CARNIVORES DOMESTIQUES

Essai sur leur Déterminisme Hormonal

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 23 Juillet 1941

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

PAR

Jules COTTET

Né le 21 Février 1915, à HUILLY (Saône-et-Loire)



LYON

BOSC Frères M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

1941

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'ÉCOLE VÉTÉRINAIRE DE LYON

Directeur M. JUNG.
Directeurs honoraires. M. F.-X. LESBRE, M. BALL.
Professeur honoraire. M. CADEAC.

PROFESSEURS

Physique, Chimie et Toxicologie, Pharmacie.....	MM. TAPERNOUX.
Anatomie descriptive des animaux domestiques, Tératologie	TAGAND.
Physiologie, Thérapeutique générale, Matière médi- cale	JUNG.
Histologie et Embryologie, Anatomie pathologique, Inspection des viandes.....	LUCAM.
Parasitologie et maladies parasitaires, Zoologie ap- pliquée, Botanique, Clinique des maladies pa- rasitaires	MAROTEL.
Pathologie médicale des Equidés et des Carnassiers, Séméiologie et Propédeutique, Jurisprudence vétérinaire, Médecine légale, Clinique médicale.	BRION.
Pathologie chirurgicale, Séméiologie, Médecine opé- ratoire et ferrure, Clinique chirurgicale.....	DOUVILLE.
Pathologie bovine, ovine, porcine, caprine, Maladies des oiseaux de basse-cour, Séméiologie, Méde- cine opératoire, Obstétrique, Cliniques spéciales	CUNY.
Maladies microbiennes, Police sanitaire, Microbio- logie et Pathologie générale, Clinique spéciale..	COLLET.
Zootecnie et appréciation des animaux domesti- ques, Aliments du bétail, Agronomie et Hygiène des animaux, Economie rurale.....	JEAN-BLAIN.

CHEFS DE TRAVAUX

MM. COLLET, Agrégé
GRATECOS, MADELENAT et FERRANDO.



EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Président : M. le Professeur ARLOING.
1^{re} Assesseur : M. le Professeur COLLET.
2^{me} Assesseur : M. le Professeur JEAN-BLAIN.

La Faculté de Médecine et l'Ecole Vétérinaire déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation ni improbation.

A MES PARENTS

Humble témoignage de ma reconnaissance infinie pour les durs sacrifices qu'ils se sont imposés.

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur F. ARLOING

De la Faculté de Médecine de Lyon
Chevalier de la Légion d'honneur

Pour le grand honneur qu'il nous
fait en acceptant la présidence du
jury de notre thèse.

A Monsieur le Professeur DOUVILLE
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon
Chevalier de la Légion d'Honneur

En témoignage de notre vive gratitude pour son enseignement si précieux et la sollicitude avec laquelle il nous a accueilli dans son laboratoire.

A Monsieur l'Agrégé Pierre COLLET
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon

En hommage de notre profonde reconnaissance pour la grande bienveillance qu'il nous a toujours témoignée et pour le remercier de la large part qu'il a prise à la réalisation de cet ouvrage.

A Monsieur le Professeur Marcel JEAN-BLAIN
De l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon

Nous le remercions vivement pour les marques d'intérêt qu'il n'a cessé de nous prodiguer et nous témoigne à nouveau en acceptant d'être de nos juges.

A MES MAITRES

Les tumeurs mammaires des carnivores domestiques

Essai sur leur déterminisme hormonal

AVANT-PROPOS

Nous ne voulons pas commencer l'exposé de ce travail sans exprimer à tous nos Maîtres qui ont contribué à notre formation l'hommage de notre reconnaissance.

Nous devons à M. le Professeur Douville, qui nous fit le grand honneur de nous accepter dans son laboratoire, la faveur d'avoir pu, pendant deux années, étudier le problème des tumeurs de la mamelle chez les carnivores domestiques, en mettant en œuvre tous les moyens d'investigation dont disposait le Service de Chirurgie. Nous tenons ici à lui exprimer toute notre reconnaissance pour la grande bienveillance qu'il n'a cessé de nous témoigner, et pour la large part qu'il a prise à notre formation professionnelle.

Ne se bornant pas à nous inspirer le sujet de notre thèse, M. l'Agrégé Collet nous a, dès le début, associé à ses travaux et indiqué dans quel sens orienter nos recherches. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude pour les nombreux conseils qu'il nous a prodigués, et le temps qu'il a consacré à la conduite de nos expériences et à l'élaboration de cette thèse. Le résultat de nos recherches

n'est que la confirmation de ses prévisions et le reflet de ses conceptions ; c'est dire que nous lui devons la meilleure part de cet ouvrage.

Nous remercions également avec reconnaissance M. le Professeur Arloing qui nous fit le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

INTRODUCTION

Les tumeurs de la mamelle chez les carnivores domestiques ont déjà fait l'objet de nombreux travaux, en particulier au Laboratoire d'Anatomie Pathologique de l'Ecole Vétérinaire de Lyon, sous la savante direction de M. le Professeur V. Ball. Grâce à ces études, la connaissance de ces tumeurs, du point de vue anatomo-pathologique, est maintenant assez complète pour qu'il soit superflu de vouloir y ajouter ; mais la pathogénie même de ces néoplasies, pour fréquentes qu'elles soient, n'a pas jusqu'à présent, fait l'objet d'études systématiques. Notre Maître, M. P. Collet, comme d'autres cliniciens, a depuis longtemps observé une corrélation entre l'apparition et le développement de ces lésions chez la chienne et la chatte, et la vie sexuelle de ces animaux ; aussi, à la lumière des connaissances précises acquises désormais en endocrinologie sexuelle, il nous a proposé d'étudier le déterminisme hormonal de ces tumeurs.

Le grand nombre des animaux atteints présentés aux consultations journalières des Ecoles Vétérinaires semblait, à première vue, susceptible de nous fournir une ample matière pour le développement de notre sujet : « Les tumeurs mammaires des carnivores domestiques. Leur déterminisme hormonal ». En

fait, de nombreux obstacles s'opposent à la prospection approfondie de ce terrain de recherches.

— Impossibilité pour l'expérimentateur de disposer librement de sujets qui ne lui appartiennent pas.

— Obligation de réserver une large part aux commémoratifs pour tout ce qui concerne les antécédents des malades. — Ignorance des résultats définitifs, dans les cas où les animaux sont repris par leurs propriétaires trop tôt du point de vue expérimental.

Pour toutes ces raisons, nous avons dû nous borner à faire des essais cliniques, plutôt qu'une étude expérimentale pure. Cette dernière, malgré l'immense intérêt qu'elle présente, a dû être interrompue en raison des circonstances exceptionnelles nées de la guerre.

Le résultat des premières recherches a fait, en décembre 1937, l'objet d'une communication à la Société de Biologie de Lyon (P. Collet), où était rapportée l'action inhibitrice de l'extrait orchitique sur l'évolution des néoplasmes mammaires bénins des carnivores.

Les observations ultérieures ont confirmé l'existence de relations étroites entre l'évolution des tumeurs mammaires chez les carnivores domestiques et le dysfonctionnement hormonal sexuel ; elles ont montré l'action freinatrice nette des sels de testostérone sur la croissance des tumeurs.

Dans ce travail, nous nous efforcerons de donner une vue d'ensemble de la question des tumeurs de la mamelle dans leur rapport avec la vie sexuelle. Nous consacrerons un premier chapitre à l'étude du fonctionnement de la mamelle au cours des diffé-

rentes étapes de la vie sexuelle, en insistant sur le rôle des glandes endocrines ; puis nous exposerons quelques notions sur les hormones sexuelles, en particulier les rapports de la folliculine avec l'hormone mâle et les hydrocarbures cancérigènes. Nous développons dans un autre chapitre la question des rapports entre la vie sexuelle et les tumeurs, et particulièrement l'action de la folliculine sur la production des tumeurs mammaires, puis l'action de l'hormone mâle sur ces néoplasmes. A titre de contribution personnelle, nous apportons une série d'observations originales de tumeurs mammaires chez les carnivores, recueillies au Service de Chirurgie de l'Ecole Vétérinaire de Lyon, dans lesquelles nous avons pu constater l'action heureuse des sels de testostérone.

Nous ne nous dissimulons pas les imperfections de notre travail, mais nous espérons néanmoins qu'il sera accueilli avec bienveillance et viendra s'ajouter heureusement, bien que modestement, aux nombreuses études sur les tumeurs des animaux, poursuivies à l'Ecole de Lyon.

CHAPITRE PREMIER

FONCTIONNEMENT DE LA MAMELLE AU COURS DES DIFFERENTES ETAPES DE LA VIE SEXUELLE

1) Modifications anatomiques, histologiques. Lactation

La mamelle est une glande holo-mérocricine à sécrétion discontinue. Les modifications structurales et physiologiques qu'elle subit à intervalles plus ou moins réguliers sont étroitement liées à la vie génitale du sujet.

A la naissance, la mamelle est très peu développée et présente, à peu de chose près, la même disposition dans les deux sexes: elle est réduite à quelques rares conduits primaires à peine ramifiés, à lumière aplatie, limitée par une seule couche de cellules basses, serrées, ne présentant aucun signe d'activité sécrétoire, ni de multiplication.

La crise génitale des nouveau-nés, avec production d'une petite quantité de lait, fréquemment observée en pathologie humaine, n'a pas été signalée chez les femelles carnivores. Courrier a bien obtenu expé-

rimentalement une crise génitale chez le fœtus par injection de folliculine à la chatte en gestation, mais la réaction est surtout marquée au niveau de l'utérus.

Contrairement à ce qui se passe chez la femme, le développement de la glande est peu apparent au moment de la *puberté*. Jusqu'à la période de gestation, les mamelles de la chienne et de la chatte sont peu visibles et n'apparaissent que sous forme de mamelons (ou tétines), en partie cachés par les poils. Chez la jeune chienne n'ayant pas eu de gestation, le mamelon est conique et obtus, fortement enfoncé dans la peau, à tel point qu'il existe tout autour une sorte de sillon circulaire.

La mamelle n'atteint son plein développement qu'avec l'apparition de la première *gestation*. On a cependant observé l'entrée en activité de la glande, en dehors de toute gestation, dès que le cycle œstral commence à se dérouler et que les premières chaleurs apparaissent (6^e-8^e mois). Chez la chienne, l'existence d'une telle lactation « hétérochrone » est bien connue : Buffon, Rainard et Delafond ont, les premiers, constaté l'apparition du lait dans les mamelles de la chienne à une période qui coïncide avec celle à laquelle devrait s'effectuer la mise-bas. Nous avons nous-même rencontré un cas analogue. (Observation N° 11).

Il n'est pas rare non plus de voir, chez les chiennes vierges, les mamelles se gonfler et donner du lait, lorsque, sortant peu souvent, elles occupent leurs loisirs à se lécher, ce qui leur procure peut-être des

sensations voluptueuses (Leblanc). (Observation n° 11).

Ces faits indiquent que, à la puberté, la glande est déjà préparée à entrer en activité. Mais, d'une façon générale, chez les carnivores domestiques, en dehors de la puerpuéralité, la mamelle sommeille. Chez les jeunes femelles, comme chez les vieilles, elle est peu volumineuse, constituée par une masse conjonctive au sein de laquelle existent des boyaux épithéliaux peu développés.

Avec l'état de *gestation*, la mamelle va vraiment remplir sa fonction : sécréter le lait, liquide nourricier du jeune.

Les modifications qu'elle subit alors sont surtout nettes chez les primipares. Chez la chienne, elles apparaissent vers le 35^e jour (Finck) : les mamelles gonflent légèrement. Vers le 45^e jour, leur volume augmente encore, leur couleur est bleuâtre ; autour de la tétine se forme un anneau pigmenté. La glande s'hypertrophie vers le 50^e jour. Bientôt la sécrétion lactée s'établit et l'on voit apparaître, environ 36 heures avant l'accouchement, une goutte de liquide épais, sirupeux, grisâtre ; c'est le colostrum.

L'apparition de la première goutte de colostrum est la résultante de modifications structurales importantes au sein de la glande. L'augmentation de volume est conditionnée par une prolifération marquée des éléments nobles, avec multiplication des culs-de-sac glandulaires. Il n'y a pas de sinus galactophore chez la chienne, ni chez la chatte ; l'extrémité du mamelon est perforée de 5 à 10 pertuis, taillés à l'em-

porte-pièce, ayant 0 mm. 2 à 0 mm. 4 de diamètre. Ces orifices sont continués par de petits canaux parallèles (canaux galactophores) et placés très près les uns des autres. Ces canaux traversent longitudinalement l'épaisseur du mamelon et se subdivisent à la base de celui-ci, pouvant ainsi doubler leur nombre. Chez les chiennes nourrices, chaque conduit galactophore s'enfle près de son embouchure en une ampoule (sac lactifère) (Deveaux). Le plexus lymphatique sous-aréolaire placé sous le mamelon est surtout bien développé lors du fonctionnement de la glande, de même que le calibre des collecteurs est beaucoup plus grand chez les vieilles chiennes ayant nourri, que chez les sujets jeunes n'ayant jamais porté (Apostoléano).

Au repos, l'acinus glandulaire contient seulement un produit granuleux qui apparaît en rose pâle sur les coupes colorées à l'hématéine-éosine. Les cellules de l'assise interne sont recouvertes d'une cuticule rose rouge. Au moment où l'acinus entre en sécrétion, cette cuticule disparaît, le bord des cellules apparaît peu net, déchiqueté. Dans une première phase, *le stade colostrogène*, la lumière de l'acinus est remplie d'un produit assez fortement coloré en rose et renfermant de petites granulations jaunâtres : les corpuscules du colostrum. Ces corpuscules qui ont l'aspect d'une grosse cellule à noyau arrondi ou un peu ovalaire, refoulé à la périphérie par un protoplasme finement spongieux, renferment des gouttelettes légèrement jaunâtres. V. Ball considère ces gouttelettes comme un produit spécifique de sécrétion et non comme de

simples gouttelettes de graisse. Au bout de 5-6 jours, les corpuscules du colostrum disparaissent, la mamelle passe au *stade lactogène*. Les cellules épithéliales de l'assise interne se gonflent, leur noyau se divise, elles se chargent de gouttelettes de graisse, se décapitent, libérant une partie de la cellule avec les débris de son noyau. La cellule restante se reconstitue, son noyau se divise à nouveau, le cycle recommence et se poursuit tant que dure la lactation.

Si l'on enlève les petits, au cours de la lactation, le lait se tarit, le colostrum réapparaît momentanément. Une fois l'allaitement terminé, la mamelle revient à son état de repos et reste en sommeil jusqu'à la prochaine gestation, ou, pour certains animaux, jusqu'aux nouvelles chaleurs. Elle devient flasque et molle, on ne remarque plus d'enfoncement circulaire autour de la tétine qui est étirée, fortement plissée, formant un cône mousse et présentant chez les vieilles chiennes quelques poils isolés. Les cavités glandulaires diminuent de volume. Il se manifeste des signes d'involution de l'épithélium des acini, et même des phénomènes de nécrose partielle des certains territoires glandulaires. Cette rétention brutale, subpathologique, s'accompagne de phénomènes inflammatoires aseptiques se traduisant par une prolifération considérable des histiocytes intra et péri-mammaires qui participent au déblaiement des territoires nécrosés et des produits de rétention (P. Florentin). Peu à peu, le tissu collagène se développe, constituant des tractus fibreux, qui enserrant certains lobes et étouffent les alvéoles en voie de développement.

Ce qui doit être retenu de ce rapide coup d'œil sur le mécanisme de la sécrétion lactée, c'est la rapidité d'évolution de la cellule glandulaire; celle-ci se régénère, élabore et excrète ses produits dans un laps de temps très court ; on comprend dès lors pourquoi cette glande parvient à fournir dans les 24 heures plusieurs fois son poids de lait. Cette sécrétion mixte ne peut s'effectuer que grâce à des capacités prolifératrices très accentuées des éléments cellulaires, et l'on comprend que ces capacités cinétogènes de l'épithélium mammaire soient, pour une bonne part, à la base des néoplasies si fréquentes de la mamelle.

Comme les autres femelles domestiques, la chienne et la chatte sont poly-œstriennes, c'est-à-dire qu'elles présentent plusieurs cycles œstraux chaque année. Chez la chienne, l'ovulation est spontanée. Le cycle œstral a une durée de 6 mois et les chaleurs paraissent très longues, car on désigne sous ce nom et chez cette espèce, les phases pro-œstrales (4 à 15 jours) et œstrales (4 à 8 jours). Les cycles se succèdent sans interruption, de façon continue. Etant donné la longue durée de chaque révolution œstrienne, la succession des cycles n'est pas modifiée par la fécondation.

Chez la chatte, il n'existe pas de cycle œstral complet ; l'ovulation est provoquée par le coït, l'activité sexuelle est périodique (Gros). Dans les traités classiques, il est écrit que la chatte présente, comme la chienne, deux périodes œstrales par an. En réalité, le fonctionnement de l'appareil génital, chez cette espèce, varie suivant les races (Berthelon). La chatte persane présente, tous les six mois, des chaleurs qui

durent un jour et demi à deux jours après la copulation, ou six jours environ, s'il n'y a pas d'accouplement. Le fonctionnement de l'appareil génital de la chatte siamoise est identique à celui de la lapine ; cette espèce peut reproduire toute l'année, toutefois une période de repos sexuel peut être observée à la fin de l'été. Dans l'ovaire, des follicules se développent, et, parallèlement, des chaleurs se manifestent ; si l'ovulation n'est pas provoquée, les ovisacs persistent pendant 6 à 12 jours, puis régressent. De nouveaux follicules évoluent, et des chaleurs réapparaissent rapidement, l'inter-œstrus ne dure guère plus d'une semaine. Si, au cours du rut, l'ovulation est provoquée, les manifestations œstrales cessent 24 à 48 heures après, et un corps jaune évolue ; lorsque l'animal a été fécondé, les chaleurs réapparaissent un à deux mois après l'accouchement ; si la fécondation n'a peu eu lieu, le corps jaune a une durée variable de 1 à 2 mois ; dès qu'il régresse, la maturation folliculaire n'est plus freinée, et l'œstrus réapparaît.

Chez les chattes de race commune, l'appareil génital fonctionne comme chez la chatte siamoise, mais le rut est moins long, l'inter-œstrus plus durable.

Telles sont les différentes étapes parcourues par la glande mammaire au cours de son évolution, on voit qu'elle subit des remaniements perpétuels, dont nous venons de retracer les manifestations au cours de cette enquête rapide ; ces phénomènes semblent subordonnés aux mêmes impulsions et soumis aux mêmes causes déterminantes ; il faut en chercher l'origine dans le domaine des glandes à sécrétion interne que nous étudierons maintenant.

2) Rôle des glandes endocrines dans le fonctionnement de la mamelle

Les faits que nous venons d'exposer montrent que le fonctionnement de la glande mammaire est intimement subordonné à la vie génitale des femelles. Cette glande n'acquiert sa structure adulte qu'au moment de la puberté chez la femme, et du premier rut chez la femelle des divers mammifères, comme si le développement brusque de l'ovaire et du tractus génital à cette époque avait sa répercussion directe sur le parenchyme mammaire. Et l'on peut affirmer qu'il existe des rapports indiscutables entre la gestation et l'accouchement d'une part, la préparation de la mamelle et l'établissement de la sécrétion lactée d'autre part.

Ces faits d'observation courante ont suggéré des recherches portant sur le déterminisme de la sécrétion lactée dans ses rapports avec le cycle sexuel.

Le mécanisme endocrinien des différentes phases de l'activité sexuelle est maintenant bien connu chez la femme ; chez les femelles carnivores qui nous intéressent, de nombreux essais expérimentaux (ablation glandulaire, injection de principes actifs provenant d'autres espèces) ont précisé nos connaissances à ce sujet.

Le cycle ovarien a été étudié chez la chienne par Evans et Cole, chez la chatte par Swezy ; Courrier et Gros ont fait des études très poussées sur le fonctionnement ovarien de cette femelle. Mogilew a expérimenté sur la chienne pour montrer l'origine ova-

rienne de la folliculine par dosages dans le sang de la veine ovarienne et de la veine fémorale. Frank, Vogt ont déterminé la teneur en folliculine du placenta zonaire de la chienne et de la chatte. Les résultats obtenus par tous ces chercheurs et par divers autres permettent de conclure qu'il n'existe pas, entre ces femelles carnivores et les autres espèces, de différence fondamentale dans le mécanisme du cycle œstral. Pour ne pas nous égarer dans le domaine des hypothèses et des interpolations dangereuses, nous nous en tiendrons aux faits admis par tous.

a) DÉVELOPPEMENT DE LA GLANDE MAMMAIRE.

L'existence d'une relation entre l'activité ovarienne et le développement de l'appareil mammaire ne fait pas de doute. Le développement de la glande mammaire, lors de la puberté, est entièrement sous la dépendance de la *folliculine* (Simonnet); tous les faits d'observation, toutes les constatations expérimentales sont d'accord sur ce point. En dehors du cycle œstral, l'administration de folliculine permet d'obtenir le développement de la glande, et particulièrement celui de l'appareil excréteur : canaux primaires et secondaires, mamelons. Ce résultat peut être obtenu chez la femelle aussi bien que chez le mâle, adulte ou jeune, par voie orale ou sous-cutanée. On l'obtient aussi par voie cutanée (Zondek). Cette action s'exerce effectivement par voie hormonale, car on l'observe sur la mamelle transplantée (de Jongh), elle n'exige pas la présence de l'utérus. Quantitativement, les résultats sont différents d'une espèce à l'autre, c'est

chez le cobaye, et particulièrement le cobaye mâle qu'ils sont le plus intenses. C'est seulement dans cette espèce qu'on a pu obtenir le développement complet de la glande (canaux et acini), tandis que dans les autres espèces on observe seulement le développement des canaux. La réaction du développement est en général plus facile à obtenir chez le mâle castré (Turner et Frank).

Le développement complet de la glande mammaire paraît exiger l'intervention de l'hormone *lutéinique* (Ancel et Bouin). Dans les conditions normales, l'action de la folliculine placentaire, au cours de la gestation, est prépondérante. Le rôle du placenta a été soutenu en premier lieu par Hildebrandt en 1904 ; il n'exclut pas l'intervention de l'hormone lutéinique, mais celle-ci n'est que temporaire, et ne s'exerce qu'au début de la gravidité, puisque l'ovariectomie ne supprime pas le développement de la glande mammaire ; Gros a montré chez la chatte qu'à partir du 49^e jour, l'ovariectomie n'interrompt plus la gestation ; l'accouchement et la montée laiteuse ont lieu dans des conditions normales.

On a soutenu que la présence de l'*hypophyse* était nécessaire pour que la folliculine exerce son action sur la glande mammaire ; elle n'agirait pas chez la rate hypophysectomisée (Selye, Collip et Thomson). Cette manière de voir n'a pas été confirmée par Ruinen. Chez le rat, l'action prolongée de la folliculine a donné à Del Castillo les résultats suivants : dans la glande mammaire, il y a surtout hyperplasie des canalicules qui ont quelquefois un aspect kystique ;

dans un cas, il y avait prolifération des acini ; l'hypophyse était toujours énorme, avec prédominance des cellules chromophobes.

En résumé, le développement initial de la glande mammaire, qu'il y ait ou non gestation, dépend tout d'abord de l'action de la folliculine, comme au moment de la puberté, mais le développement complet de la glande est subordonné à l'action ultérieure de l'hormone lutéinique ; comme dans le cas du développement complet de l'endomètre, l'intervention des deux hormones féminines est nécessaire. Dans les conditions normales, il est probable que l'hypophyse intervient également, ne serait-ce qu'indirectement ; car il n'est pas douteux que l'agent initial du fonctionnement ovarien soit représenté, lorsque l'ovaire a atteint un certain degré de développement, par l'hormone gonadotrope hypophysaire, dont la présence est nécessaire pour qu'il y ait maturation du follicule, et production de folliculine.

b) LACTATION.

L'administration de fortes doses de folliculine chez le cobaye mâle ou femelle, suivie de la cessation brusque du traitement, permet d'observer deux ou trois jours après, une sécrétion ayant d'abord l'aspect du colostrum, puis celui du lait, qui peut persister plusieurs semaines (de Jongh, Laqueur...). Des observations analogues ont été faites par Fellner, Dingemans, Damour..., sur la chienne. Il est donc établi qu'un certain degré de sécrétion peut être obtenu à l'aide de la folliculine et il semble que la mise en jeu

de la sécrétion lactée exige la diminution du taux d'hormone circulante. Dans les conditions normales, la lactation ne s'établit qu'à partir du moment où le placenta a cessé d'être en relation avec la mère. Inversement, l'implantation de tissu placentaire chez le rat peu avant le terme de la gestation empêche la lactation et cette inhibition persiste aussi longtemps que la greffe est active (Frankl).

La suppression de l'action hormonale folliculaire, à la fin de la gestation, n'a pas cependant une signification univoque, car elle est contemporaine de la disparition de l'hormone lutéinisante placentaire. Il est possible que la levée de l'action lutéinisante détermine au niveau de l'hypophyse la sécrétion de l'hormone galactogène.

Dans la mamelle, la désagrégation des tissus élaborés sous l'action combinée de la folliculine et de la lutéine suit la disparition de l'action folliculaire et conduit à la sécrétion lactée.

La sécrétion lactée peut être déclenchée directement par une intervention hormonale d'origine hypophysaire, mais ici encore l'action préalable de la folliculine est nécessaire pour que l'hormone galactogène hypophysaire puisse agir (Gardner, Gomez et Turner). L'hormone galactogène ou galactostimuline, ou *prolactine*, isolée par Bates et Riddle, proviendrait des cellules éosinophiles de l'hypophyse. Son action est de courte durée, et varie suivant les espèces ; son administration prolongée crée un état réfractaire. Pour que son action puisse se faire sentir, il faut que la glande mammaire soit suffisamment développée

grâce à la folliculine. Comme la prolactine ne résiste pas aux sucs digestifs, on ne peut l'administrer par voie buccale ; pour son étalonnage, on met à profit son action hyperplasiante sur le jabot du pigeon. Sa sécrétion serait entretenue par la succion des mamelles au cours des tétées (Liégeois).

La folliculine provoque l'hyperplasie mammaire, mais exerce une action inhibitrice sur la lactation, propriété qui a été utilisée en médecine humaine pour obtenir le tarissement du lait. Cette influence inhibitrice de la folliculine peut tenir à une action directe sur l'épithélium mammaire, mais les faits expérimentaux sont plutôt en faveur d'une action hypophysaire indirecte par inhibition de l'action de l'hormone lactogène (Nelson).

Avec Ravina, nous résumerons ainsi le mécanisme de la lactation : pendant la gestation, la folliculine et la lutéine associées amènent le développement de la glande mammaire. Au moment de l'accouchement, le taux des hormones baisse considérablement et très vite ; l'action inhibitrice sur l'hypophyse s'abolit, il y a libération de l'hormone lactogène, la sécrétion lactée apparaît.

Au terme de ce chapitre, le rôle de la folliculine dans la physiologie de la mamelle apparaît si important que cette hormone mériterait une étude détaillée avant d'exposer nos recherches proprement dites. Cette étude a été faite d'une façon très complète par M. le Professeur Simonnet. Nous ne ferons que déga-

ger ce qui a trait directement à notre sujet, en particulier les rapports de la folliculine avec les hormones mâles et les hydrocarbures cancérigènes, du double point de vue structure et propriétés.

CHAPITRE II

HORMONES SEXUELLES ET SUBSTANCES CANCERIGENES

L'hormone ovarienne œstrogène est l'œstradiol (dihydrofolliculine); les autres principes définis isolés de l'urine : œstrone (folliculine), œstratriol (hydrate de folliculine, équiline et hippuline) doivent être considérés comme des formes d'élimination. Toutes ces substances sont des dérivés de l'œstrane, hydrocarbure saturé $C^{18}H^{30}$: 2. méthyl. 1.2. cyclopenténoperhydrophénanthrène. Ces principes sont donc des dérivés du phénanthrène, noyau constitutif que l'on retrouve dans de nombreux autres principes des organismes vivants : cholestérol, ergostérol, vitamine D, acides biliaires, venins, progestérone, prégnandiol, androstérone et testostérone, certains aglucones digitaliques, certains alcaloïdes de l'opium du groupe de la morphine.

L'hormone ovarienne et les principes voisins possèdent le pouvoir œstrogène, c'est-à-dire qu'ils déterminent la métaplasie épithélioïde de la muqueuse vaginale des Rongeurs, ils diffèrent entre eux par leur activité : à égalité de poids, l'œstradiol est environ

dix fois plus actif que l'œstrone, et celle-ci dix fois plus que l'œstratriol.

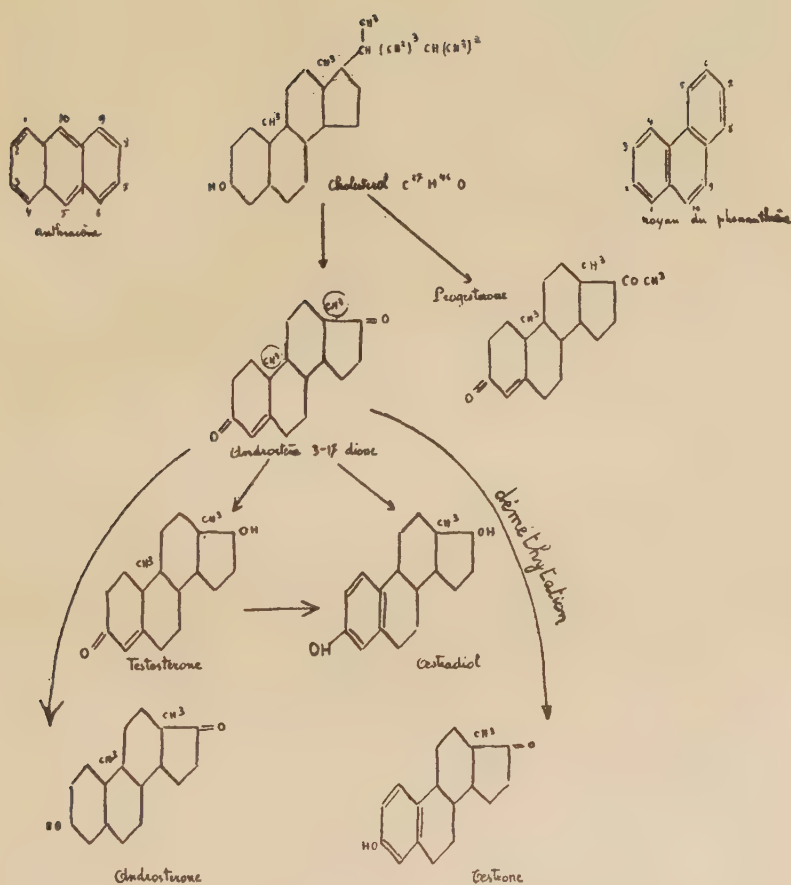
Ces divers principes œstrogènes représentent des chaînons de plus en plus oxydés dans une série métabolique ayant son origine dans le cholestérol ; leurs étroits rapports de structure avec la seconde hormone femelle, l'hormone lutéinique (progestérone) et les hormones mâles (androstérone et testostérone) sont remarquables, mais ne peuvent actuellement être que l'objet de constatations de fait ; rien ne prouve qu'il existe dans l'organisme une filiation obligatoire entre les trois groupes d'hormones ; il peut aussi bien, par exemple, s'agir de principes dérivant isolément d'une substance mère, le cholestérol. Toutefois, les analogies de structure entre l'hormone sexuelle mâle et l'hormone sexuelle femelle suggèrent la possibilité de mutations intéressantes pour la compréhension du déterminisme hormonal de la sexualité et de l'intersexualité.

L'androstène .3.17. dione, qui n'a pas été identifiée dans la nature, peut être considérée comme un intermédiaire entre le cholestérol et les hormones sexuelles. Par réduction de la double liaison d'une fonction cétone, il peut être transformé en androstérone.

D'autre part, la déméthylation de l'androstène .3.17 dione conduit à l'œstrone.

D'une manière analogue, l'œstradiol peut être dérivé de la testostérone et la testostérone peut être considérée comme provenant de la réduction partielle de l'androstènedione.

Parenté entre les hormones sexuelles et les principes voisins



PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES COMPARÉES DES HORMONES
MALES ET FEMELLES.

La notion d'un antagonisme entre l'hormone mâle et l'hormone femelle généralement acceptée, ne paraît pas entièrement exacte. Certains faits sont en faveur d'un antagonisme : ainsi la greffe ovarienne ne prend que chez le mâle privé au moins d'un testicule et ne détermine l'hypertrophie mammaire, chez le cobaye mâle que si celui-ci est castré (Houssay...).

D'une manière générale, la folliculine exerce une action stimulante spécifique sur les fibres musculaires lisses de tout l'appareil génital mâle, surtout chez les sujets castrés. Son administration répétée provoque une hypertrophie de la prostate due à une métaplasie épidermoïde de l'épithélium. Cette action est inhibée par les injections d'hormone mâle (de Jongh); il y aurait de ce fait, une certaine analogie fonctionnelle entre l'hormone mâle et la progestine.

Mais, d'autre part, les deux hormones peuvent co-exister dans un même organisme, mâle ou femelle. Et dans certains cas expérimentaux, l'action de l'une des hormones est favorisée par la présence de l'autre.

S'il existe une interaction entre les deux hormones, il est peu vraisemblable qu'elle soit directe, la structure des hormones sexuelles n'étant pas en faveur d'une neutralisation chimique. Une synergie ne pourrait être comprise que par la transformation dans l'autre qui se produirait soit dans le sang, soit dans certains tissus, par exemple dans les glandes sexuelles. Il est plus vraisemblable que le phénomène

est périphérique, il peut se réaliser dans les glandes sécrétrices ou au niveau des formations réceptrices.

Formations sécrétrices. — Les faits d'inhibition du développement testiculaire sous l'influence de la folliculine, l'action plus marquée de la folliculine chez le mâle castré, sont en faveur d'une action sur les cellules sécrétrices ; toutefois, il faut remarquer que la folliculine exerce une action analogue sur le follicule de De Graaf ; peut-être alors faudrait-il rapporter ce phénomène non à une action directe sur la glande sexuelle elle-même, mais à une action indirecte d'origine hypophysique.

Formations réceptrices. — Il est plus vraisemblable que l'antagonisme ou la synergie s'exercent au niveau de tissus sensibles. Dans ces conditions, il y aurait lieu de rechercher si certains tissus sont plus sensibles que d'autres à la folliculine indépendamment du sexe : fibres musculaires, épithélium, d'après leur origine embryologique ; si des variations de sensibilité ne s'observent pas suivant l'ordre dans lequel les actions hormonales s'exercent par analogie avec ce que l'on sait de l'interaction de l'hormone du corps jaune et de l'hormone folliculaire.

Nous avons vu, dans le premier chapitre, que la folliculine joue un rôle primordial dans le développement de la mamelle au moment de la puberté et au cours de la gestation. Plusieurs expérimentateurs se sont demandé si, au niveau de cette « formation réceptrice », l'hormone mâle avait une action antagoniste ou synergique. Courrier et Gros soulignent qu'à côté de la similitude d'action que présentent,

dans leurs expériences chez le chat mâle les substances mâles et femelles, on trouve cependant des divergences. Ainsi la folliculine provoque le développement des annexes comme la testostérone, mais en même temps, elle fait naître dans l'utricule prostatique et dans l'urètre des modifications particulières que la testostérone ne peut conditionner. Chez la chatte ovariectomisée, ces auteurs notent que la testostérone provoque directement l'hypertrophie de l'utérus et le développement des glandes endométriales. Le mordantage à la folliculine n'est pas nécessaire. L'administration de « l'androgène » peut donc faire apparaître des transformations utérines rappelant soit l'action de la folliculine, soit celles de la lutéine. Devant cette action très légèrement féminisante de l'androgène, les auteurs rappellent que l'acétate de testostérone s'oppose nettement à l'influence de l'hormone folliculaire sur le vagin du rat, sur l'utricule prostatique et la marge de l'anus du Magot. Ils n'ont pu obtenir par l'androgène la suppléance du corps jaune dans son action physiologique essentielle.

Chez la lapine préalablement castrée, Cotte, Martin et Mileff ont essayé de provoquer le développement de la glande mammaire. A condition de l'utiliser à des doses suffisantes, la testostérone, *en association avec la folliculine*, est susceptible d'assurer le développement complet de la glande mammaire, et même de provoquer son activité sécrétoire. Son action est en tout semblable à celle de la progestérone, mais elle est cependant moins puissante.

Lacassagne et Raynaud opèrent chez *la souris*. A partir de 1 à 20 jours après la naissance, ils injectent chaque semaine 1 mg. en deux fois, puis 2 mg. de propionate de testostérone, ceci jusqu'à la mort. Dans les mamelles des femelles, ils ne trouvent que de rares conduits disséminés, aplatis, sans ramifications, ni acini, revêtus d'un épithélium unistratifié de cellules basses, serrées, ne présentant aucun signe d'activité sécrétoire, ni de multiplication. Cependant, les injections n'ont pas empêché le mamelon d'acquérir un développement sensiblement normal.

Sur l'ovaire, les effets varient avec la dose. Chez l'immature, les doses répétées amènent une inhibition de la croissance du follicule et de l'ovulation : une seule injection a une action gonadotrope. Chez l'adulte, ils obtiennent suivant la dose inhibition de la sécrétion folliculo-stimulante, ou libération par l'hypophyse de l'hormone lutéinisante avec formation de corps jaune.

En somme, chez l'immature castrée, le développement de la glande mammaire obtenu est identique à celui observé chez le rat mâle adulte. De plus, comme la folliculine, l'hormone mâle n'a aucun effet sur le développement mammaire des animaux hypophysectomisés.

Ascheim et Varangot ont étudié plus spécialement les effets du propionate de testostérone sur la morphologie de l'ovaire et les fonctions ovariennes chez *la rate* adulte. A doses élevées, il y a apparition dans les thèques folliculaires et le stroma ovarien de cellules à noyaux en rayons de roue, identiques aux

« wheel cells » de Selye, que l'on rencontre chez la rate ou la souris hypophysectomisées. On peut interpréter ce fait comme la preuve d'une action dépressive de l'hormone mâle sur l'activité gonadotrope de l'hypophyse de la femelle. Il y a antagonisme local entre la testostérone et les corps œstrogènes au niveau de la muqueuse vaginale. Mais, chez la rate adulte normale, recevant de grandes doses de propionate de testostérone, il semble que cet antagonisme n'ait pas à jouer, car l'inhibition hypophysaire déterminée par l'hormone mâle doit empêcher l'ovaire de mettre en liberté de grandes quantités d'hormones œstrogènes.

ACTION DES SELS DE TESTOSTÉRONE SUR LA LACTATION.

Portes, Dalsace et Wallich citent 8 cas dans lesquels ils ont obtenu l'arrêt de la lactation chez la femme, avec 1, 2 ou 3 injections de 10 mg. d'acétate de testostérone. Il semble que ce résultat soit atteint d'autant plus rapidement qu'on agit plus près du début de la lactation.

Cette action inhibitrice des esters de la testostérone sur la lactation a d'abord été étudiée expérimentalement. Robson l'a observée chez la souris et Folley et Kon chez le rat. L'explication la plus vraisemblable serait une action dépressive de l'hormone mâle sur la production ou sur la mise en liberté de prolactine par l'hypophyse.

Chez la femelle en dehors de la puerpéralité, l'action serait inverse, du moins chez la rate (Seyle, Mc Euen et Collis). Des injections quotidiennes de

200 à 400 γ provoquent des phénomènes prolifératifs et sécrétoires de l'épithélium mammaire. L'effet a été obtenu sur des femelles et sur des mâles, castrés ou non. Mieux, l'hormone mâle augmenterait le contenu de l'hypophyse en prolactine chez la femelle non gravide.

Mais il semble qu'il n'en soit pas ainsi chez la femme : on a administré en thérapeutique des doses considérables de propionate de testostérone en dehors de la grossesse, sans constater l'existence de ces phénomènes sécrétoires mammaires.

SUBSTANCES CANCÉRIGÈNES. — FOLLICULINE.

Il est actuellement démontré que les propriétés cancérigènes du goudron de houille sont dues à des principes définis, dont certains peuvent être obtenus par synthèse. Actuellement, les principaux hydrocarbures cancérigènes sont le 1.2. benzopyrène ; le 5.6. cyclopento. 1.2. benzanthrène ; le 1.2.5.6. dibenzanthracène ; le 6. isopropyl 1.2. benzanthrène.

Une des caractéristiques de certains de ces principes cancérigènes est la présence du noyau *phénanthrène* ; il est donc permis d'envisager les relations de ces substances avec le cholestérol, les acides biliaires, l'ergostérol et les hormones sexuelles. Mais cette similitude ne doit pas en faire oublier d'autres dont la signification est moins évidente : les glucosides cardiaques : strophantisine, digitonine ; certains alcaloïdes : morphine, et ses dérivés, la colchicine, contiennent également le noyau phénanthrène.

Il est intéressant, toutefois, en ce qui concerne les

substances œstrogènes, d'une part, les principes cancérigènes d'autre part, d'envisager la possibilité d'une origine commune à partir du cholestérol, et de rechercher si certains principes cancérigènes ne possèdent pas le pouvoir œstrogène. Les extraits de substances bitumeuses possèdent le pouvoir œstrogène (Cook). Le 9.10. dihydro. 9.10 di n-propyl. 9.10. dihydro 1.2.5.6. dibenzène qui est le plus puissant principe œstrogène obtenu par synthèse est un dérivé du 1.2. 5.6. dibenzanthracène, principe cancérigène ; enfin, le 1.2. benzopyrène et le 5.6. cyclopenteno. 1.2. benzanthracène sont à la fois fortement cancérigènes et faiblement œstrogènes. Par contre, le 1.5.5.6. dibenzanthracène qui est cancérigène, n'est pas œstrogène.

Il existe donc des substances cancérigènes qui ne sont pas œstrogènes, des substances œstrogènes qui ne sont pas cancérigènes, et des substances qui sont à la fois œstrogènes et cancérigènes. Toutefois, même dans ce dernier groupe, il n'y a pas parallélisme entre les deux propriétés.

Les tumeurs malignes donnent des extraits doués du pouvoir œstrogène. Lacassagne et Nyka trouvent une activité œstrogène dans le liquide de kystes du sein chez une femme atteinte d'épithélioma (1.000 U. S.). Dans une tumeur ovarienne dérivée des cellules de la thèque interne, chez une femme présentant une forte hypertrophie mammaire, et atteinte de ménorragie, Geist et Spielman dosent plus de 1 U.S. de folliculine par gramme de tissu.

Pourtant, le pouvoir œstrogène des tissus néoplasiques est en général faible ; il est le plus souvent du

même ordre de grandeur que celui des tissus normaux.

Le sang des sujets porteurs de tumeurs malignes possède parfois un pouvoir œstrogène élevé, jusqu'à 9.000 unités souris par litre (Dingemanse, Freud, de Jongh et Laqueur).

Les résultats ne sont pas concordants en ce qui concerne l'urine des cancéreux. Bien que l'on constate parfois une importante élévation du taux du principe œstrogène (5.000 U.S. par litre), dans d'autres cas, les valeurs trouvées ne sont pas différentes de celles données par les sujets normaux. Il semble n'exister aucune relation entre la quantité de folliculine trouvée et la gravité du néoplasme.



CHAPITRE III

VIE SEXUELLE ET TUMEURS MAMMAIRES

CYCLE ŒSTRAL, GESTATION ET CANCER.

Chez *la souris*, il ne paraît pas exister de relation constante entre le cycle œstral et la sensibilité aux tumeurs spontanées de la mamelle ; chez les sujets appartenant à des familles sensibles, on peut observer le raccourcissement du cycle œstral, ou son allongement, ou encore aucune différence. Chez les autres animaux, la question a été peu étudiée. Cependant, en 1902, Leblanc avait déjà remarqué que, souvent, chez *la chienne* n'ayant pas eu de petits, il se formait, après la période des chaleurs, des tumeurs mammaires de faible volume qui augmentaient lentement. Ces tumeurs, dures, ou formées de kystes réunis par du tissu mammaire hypertrophié, ne présentaient aucun caractère de cancer. Puis, à mesure qu'elles prenaient du volume, ou qu'elles se multipliaient, en paraissant d'abord aux mamelles postérieures pour gagner les antérieures, leur nature changeait : de bénignes, elles devenaient malignes.

Pour V. Ball, la gestation aggrave constamment les cancers du sein. Vignes fait remarquer qu'il est rare d'observer la coïncidence d'un cancer du sein

et d'une gestation. Lorsqu'elle existe, la mamelle, du fait de la gestation devient le siège de modifications qui retentissent sur les épithéliomas du sein pour les aggraver et en accélérer la marche. Elles semblent liées à l'action d'une hormone ovarienne sur la glande mammaire.

Le développement du cancer expérimental de la région mammaire est favorisé par la gestation. Toutefois, lorsqu'il s'agit d'un cancer greffé, on constate que les greffes se développent plus lentement pendant la gestation que chez les animaux témoins. Elles cessent de croître et régressent même pendant la lactation.

L'aggravation des cancers du sein par la gestation, montrée de façon constante par la clinique, se manifeste à des époques variables tantôt dans les deux premiers mois, tantôt très tard.

Chez la chienne, Apostoléano fait remarquer que, en raison des modifications considérables qui surviennent à l'occasion de chaque gestation, l'équilibre qui doit exister, à l'état normal, entre le stroma conjonctivo-vasculaire et les cellules épithéliales, paraît être mis d'autant plus facilement en péril qu'il y a eu plus de gestations antérieures. De plus, les mamelles ventrales et inguinales qui sont plus fréquemment en état de lactation sont plus souvent atteintes, chez les vieilles chiennes ayant eu de nombreuses portées.

Schockært attribue l'influence stimulatrice de la grossesse sur l'évolution du cancer du sein et de l'estomac à l'hyperfolliculinémie gravidique. Les va-

riations structurales et fonctionnelles dont la glande mammaire est le siège au cours du cycle sexuel exercent une répercussion inétreffante sur l'évolution des tumeurs de la glande mammaire (Ingleby).

Les modifications hormonales profondes que subit l'organisme humain durant la période qui correspond à « l'âge du cancer » expliqueraient, d'après Fellner, la rareté des néoplasmes chez la Femme avant la ménopause et avant 50 ans chez l'Homme, du fait de l'action inhibitrice de l'hormone sexuelle.

C'est dans le but de préciser la nature de ces modifications hormonales qu'ont été faites de nombreuses recherches expérimentales sur les relations entre les sécrétions sexuelles et le développement des tumeurs spontanées ou provoquées.

ACTION DE LA FOLLICULINE SUR LE DÉVELOPPEMENT DES TUMEURS DE LA MAMELLE.

a) *Tumeurs spontanées.*

La fréquence du cancer de la mamelle chez la souris est très variable d'une famille à l'autre ; un des plus importants facteurs déterminants, dans les lignées sensibles, est le fonctionnement de l'ovaire.

En 1916, Lathrop et Lœb avaient constaté que l'ablation des ovaires diminue considérablement la fréquence du cancer mammaire de la souris, pourvu que cette opération soit pratiquée chez des animaux jeunes, avant le sixième mois (il ne suffirait donc pas qu'il y ait sécrétion ovarienne pour qu'il puisse y avoir cancer, il faudrait encore que cette sécrétion persiste un temps suffisant). Córi obtient les

mêmes résultats et en 1928 Murray apporte une preuve décisive sur le rôle de l'ovaire, en montrant que le cancer mammaire, inexistant chez les souris mâles, peut cependant apparaître si ces animaux reçoivent des greffes d'ovaire après avoir été castrés.

L'injection de folliculine a donné des résultats douteux, tant que les doses employées sont restées faibles. Par contre, les injections répétées et à forte dose, provoquent le développement de tumeurs de la mamelle chez la souris, mâle ou femelle. Ces tumeurs apparaissent dans les races de souris qui font partie de lignées dont les mâles sont indemnes de formations cancéreuses spontanées. En 1930, Goormaghtigh et Amerlinck publient le résultat de leurs observations concernant la production de formations adénomateuses mammaires par des injections prolongées de folliculine chez la souris : l'aspect est comparable à celui que l'on rencontre dans la maladie de Reclus. Geschicken, Lewis, Hartmann (1934), Burrows (1935) font des constatations identiques. Lacassagne (1932) par un traitement folliculinique longuement soutenu, obtient chez de jeunes souris, une forte proportion d'adéno-carcinomes mammaires. D'ailleurs des substances œstrogènes ont été isolées des tumeurs mammaires spontanées de la souris (Zephiroff et Dobrowolskaïa), comme si l'hormone folliculaire déterminante de l'adénocancer était concentrée au niveau de l'épithélium mammaire.

Des nombreux travaux de Lacassagne et de ses collaborateurs sur la question, il résulte que :

1° L'adéno-carcinome mammaire, qui se présente normalement comme l'apanage d'un pourcentage déterminé de femelles dans certaines lignées sélectionnées de souris survient avec une fréquence au moins égale, chez les mâles traités dès le jeune âge par des injections répétées de substances œstrogènes ; cela, en conséquence d'un développement mammaire égal à celui des femelles. Dans les deux sexes, chez les animaux traités, les tumeurs apparaissent à un âge beaucoup plus précoce que chez les femelles spontanément cancéreuses des mêmes lignées ; le pourcentage des cancers est augmenté.

2° Pour une même dose, les différentes substances œstrogènes agissent inégalement sur l'apparition de ces tumeurs. Il importe de distinguer les délais d'apparition et le nombre des cas ; il semble que toutes ces hormones permettent, à un même degré, la cancérisation des animaux ; mais les tumeurs apparaissent après des traitements de durées très inégales, d'autant plus courtes que les hormones sont plus efficaces sur la croissance du tissu mammaire ; à ce point de vue, elles sont à ranger dans l'ordre suivant : œstradiol ; œstrone, équiline, équilénine. Nous avons vu que l'hormone ovarienne est l'œstradiol, les autres principes définis isolés de l'urine devant être considérés comme des formes d'élimination.

3° Le pourcentage des tumeurs constatées, qui dépasse le taux normal, sensiblement dans les lignées très sujettes au cancer et considérablement dans les lignées faiblement sujettes, prouve que l'hormone est

capable de modifier les conditions, subordonnées à l'hérédité, qui provoquent l'apparition de l'adénocarcinome mammaire. Mais l'absence totale de cette tumeur dans les lignées très peu sujettes indique que ces conditions héréditaires l'emportent, dans ce cas, sur l'action hormonale.

b) *Tumeurs provoquées.*

On pourrait objecter aux résultats précédents que les adéno-carcinomes ont été observés seulement dans les lignées plus ou moins sujettes spontanément au cancer et que la souris constitue de ce fait un mauvais terrain pour l'étude de l'action cancérigène de la folliculine. Dans son rapport au Colloque Singer-Polignac, Mc Euen (1937) apporte des preuves en faveur du rôle cancérigène de la folliculine chez l'animal non susceptible de cancer spontané. La discussion oppose ce résultat à ceux de Lacassagne et met en garde les cliniciens contre le danger des fortes doses d'œstrogène employées en thérapeutique humaine. D'autres expérimentateurs ont abouti à des résultats comparables.

En soumettant la femelle du *cobaye* pendant six semaines à des injections massives répétées de folliculine (au total 55.000 U.S.) Florentin et Binder obtiennent une hyperplasie considérable de la mamelle, avec structure adénomateuse typique et métaplasie sébacée des éléments épithéliaux des lobules les plus profondément situés.

Après des injections hebdomadaires de 1 mg. de dihydrofolliculine, Moricard et Cauchois notent chez

la même espèce, après 4 mois de traitement, l'apparition constante de fibromes utérins.

Lipschutz, Iglesias et Vargas obtiennent de même, sur des femelles cobayes castrées, des tumeurs utérines « apicales » par des injections d'œstradiol poursuivies pendant huit mois. Si le traitement est arrêté, ces fibro-myomes expérimentaux subissent une diminution de volume, très nette, alors que certaines formations tumorales dues elles aussi à l'œstradiol, formations adénomateuses et pré-cancéreuses, une fois constituées, peuvent persister pendant des mois, malgré la carence absolue en hormone folliculaire.

Dans les mêmes conditions d'expérimentation, ces auteurs ont provoqué chez certaines femelles l'apparition de multiples tumeurs utérines et extra-génitales (tumeurs méésentériques, tumeurs de la surface de l'estomac, de la rate, de la paroi abdominale) et ceci, dès le deuxième mois de traitement.

Des résultats du même ordre ont été obtenus chez la *lapine* par Lacassagne ; après un traitement intense par la folliculine (10.000 U.I. par semaine), prolongé jusqu'à plus de 2 ans, l'hypertrophie considérable de l'utérus obtenue s'accompagne d'une évolution fibro-myomateuse des parois de cet organe.

ACTION DES HORMONES MALES SUR LE DÉVELOPPEMENT DES TUMEURS MAMMAIRES.

a) *Chez la femme.*

Il est certain actuellement que la testostérone, sous forme d'acétate ou de propionate, a une action sur

le rétablissement de l'équilibre endocrinien chez la femme, et surtout sur la disparition de certaines mastopathies. C'est ainsi que, récemment, Desmarest a pu signaler des cas où de véritables kystes de la mamelle, dans le liquide desquels avait été trouvée une forte proportion de folliculine, avaient régressé sous l'influence de la testostérone ; après une première série d'observations ayant porté sur 17 sujets, dont certains présentaient des poussées congestives douloureuses avec ou sans transformations adénomateuses des glandes mammaires, d'autres des kystes du sein déjà anciens, il concluait :

L'emploi d'acétate de testostérone permet :

a) De supprimer les poussées congestives mammaires qui précèdent les règles ;

b) De diminuer toujours et d'arrêter l'évolution des mastites chroniques, surtout lorsqu'on s'attaque à des lésions relativement récentes ;

c) De diminuer toujours et de faire disparaître souvent les noyaux adénomateux, développés dans l'épaisseur d'une glande atteinte de mastite chronique ;

d) D'agir favorablement sur les poussées douloureuses, presque œdémateuses, qui souvent apparaissent au cours de l'évolution d'une maladie kystique de la mamelle.

Sur les kystes volumineux de date ancienne, l'action de l'acétate de testostérone est peu nette ; pourtant en arrêtant les poussées congestives, elle permet de modifier leur évolution et de les immobiliser.

b) *Chez les animaux.*

Les premiers essais pour démontrer l'action anticancérigène de l'hormone mâle furent négatifs. Les doses employées n'étaient pas assez fortes.

En 1937, Lacassagne, en cherchant à contrebalancer les effets cancérigènes de l'hormone femelle chez la souris par des injections d'hormone mâle de l'ordre de 0 mg. 050 à 1 mg. ne note pas d'effet antagoniste. En 1937, P. Collet obtient des résultats encourageants avec l'extrait orchitique injectable dans les tumeurs spontanées de la mamelle chez la chienne et la chatte.

Falks et Ber opèrent sur des souris soumises à l'action cancérigène du méthylcholanthrène en badigeonnage. Ils injectent au total, à une première série 6,5 mg. de propionate de testostérone, à une deuxième 51 mg. (durée de l'expérience : 150 jours). Dans le premier cas, les tumeurs apparaissent, mais plus tardivement et le pourcentage est moindre. Dans le deuxième lot, les résultats sont encore plus nets. Après une deuxième série d'expériences avec le méthylcholanthrène et le benzo-pyrène, ils concluent : pour obtenir une action inhibitrice, il faut appliquer des doses minima de substance cancérigène et au contraire des doses importantes de testostérone (jusqu'à 100 mg. par souris). Maisin, Pourbaix et Rijekært, dans leurs recherches sur le cancer au benzo-pyrène chez la souris, aboutissent à des conclusions semblables.

Enfin, en 1939, Lacassagne apporte de nouvelles

précisions : à faibles doses (0 mg. 05 à 1 mg.), l'acétate de testostérone n'a pas d'effet inhibiteur sur l'apparition des carcinomes mammaires provoqués par l'œstrone. A doses fortes (2 injections de 1 mg. par semaine), il empêche l'apparition de l'adéno-carcinome mammaire.

MÉCANISME DE L'ACTION INHIBITRICE DE LA TESTOSTÉRONE

Deux facteurs semblent nécessaires à la production de l'adéno-carcinome mammaire :

- 1° une prédisposition « héréditaire » ;
- 2° la stimulation de la mamelle par une hormone œstrogène.

L'étude microscopique des glandes mammaires des souris traitées fournit l'explication de l'action préventive exercée par la testostérone, administrée à de hautes doses à des femelles immatures.

A la naissance, la mamelle est très peu développée et présente à peu de chose près, la même disposition dans les deux sexes.

L'action de la testostérone sur la mamelle femelle va se traduire par l'arrêt du développement de la glande, si bien que, chez les animaux devenus adultes, la structure et l'aspect sont semblables à ceux qu'offrent les mamelles des mâles adultes normaux, (et celles des mâles traités à la testostérone, lesquelles ne sont pas modifiées).

Mais rien ne permet de penser qu'il s'agisse là d'une action directe de l'hormone mâle sur la glande mammaire. Au contraire, il y a tout lieu de penser que l'aplasie de la mamelle des jeunes femelles soumises

à l'action de la testostérone est la conséquence de l'absence de folliculine nécessaire au développement de l'organe. Effectivement, l'examen histologique des ovaires de ces animaux montre l'absence de corps jaune, l'atrophie de la glande interstitielle, l'atrésie précoce des follicules qui dégénèrent avant d'avoir atteint le stade cavitare.

Au défaut de sécrétion de l'hormone folliculaire, qui se traduit pour la non-installation du cycle œstral, il faut rapporter, outre l'aplasie mammaire, l'atrophie de l'utérus, la non-kératinisation du vagin observées également chez ces femelles, et enfin le fait qu'il n'apparaît aucun carcinome de la mamelle (la stimulation de la glande par une hormone œstrogène étant une des deux conditions indispensables à la production de ce cancer).

En somme, les femelles traitées très précocement par la testostérone se trouvent, du fait de l'atrophie de leurs ovaires, privées d'œstrone, au même titre que les mâles normaux; leurs mamelles comme chez ceux-ci, vont rester sensiblement dans l'état d'ébauche où on les trouve à la naissance dans les deux sexes. Dans ces conditions, le carcinome mammaire ne semble pas pouvoir se développer, même chez les souris des lignées qui y sont fortement sujettes.

D'autre part, Nathanson et Andervont ont signalé que l'injection de propionate de testostérone à des femelles âgées de 4 mois et demi et ayant déjà mis bas une fois, fait tomber le taux de la cancérisation de 95 à 30 %. Ils estiment que chez les souris qui ont développé un carcinome mammaire, malgré le traite-

ment, la tumeur devait déjà exister microscopiquement au moment où le traitement avait été commencé : l'hormone mâle qui ne modifie pas le taux de croissance du cancer constitué, empêcherait donc néanmoins la cancérisation d'une mamelle ayant achevé son développement morphologique.

En réalité, si l'on admet que la testostérone à haute dose agit par une sorte de castration physiologique, il y a analogie entre les résultats des auteurs précédents et ceux qu'avaient obtenu Lacassagne et Lœb, au moyen de l'ovariectomie chez des souris appartenant à des lignées sujettes au cancer. Mais, d'après les travaux de Moore et Price, l'antagonisme entre hormone mâle et hormone femelle serait plus apparent que réel ; ce serait la conséquence d'une inhibition de la sécrétion hypophysaire sous l'influence d'une hormone sexuelle ; l'injection d'extraits testiculaires à la femelle provoque indirectement l'arrêt de la production ovarienne de folliculine et fait régresser les caractères secondaires femelles, en donnant l'illusion d'un effet antagoniste de l'hormone mâle.

Si cette action antagoniste apparente, dont nous venons de voir la conséquence au niveau de la mamelle, s'exerce par l'intermédiaire de l'hypophyse, il semble difficile d'admettre que les modifications provoquées dans cette glande par l'une ou l'autre hormone soient identiques. Très caractéristique à ce point de vue est l'examen comparé des glandes pituitaires de souris soumises, les unes au traitement prolongé par l'œstrone, les autres au traitement prolongé par la testostérone :

— l'administration prolongée d'œstrone entraîne une hypertrophie du lobe antérieur de l'hypophyse (avec dans certaines lignées formation de véritables adénomes), une congestion marquée et un hyperfonctionnement ;

— avec la testostérone, l'hypophyse est de petit volume, son activité doit être réduite.

En résumé, les injections de testostérone à la souris femelle empêchent la production du cancer mammaire, par suppression de la sécrétion ovarienne, secondairement à l'inhibition de l'hypophyse (Lacassagne).

CHAPITRE IV

RECHERCHES PERSONNELLES

Nous avons constaté précédemment que certaines hormones, et plus particulièrement l'hormone folliculaire, sont susceptibles de provoquer le développement parenchymateux de la mamelle, et, dans certains cas, la sécrétion lactée proprement dite, chez des femelles non gestantes, et même chez des mâles. On est, dès lors, en droit de se demander si les aberrations si fréquentes du développement épithélial de la mamelle, aboutissant aux adénomes et aux tumeurs malignes, ne sont pas conditionnées par des perturbations endocriniennes, jouant le rôle sinon de déterminants, du moins de phénomènes préparatoires à l'évolution néoplasique. C'est dans cette voie nouvelle, et guidé par cette intéressante hypothèse, que s'est engagé notre Maître, P. Collet dès 1935 ; cette idée directrice l'a conduit à des essais thérapeutiques originaux auxquels il a bien voulu nous associer, et qui se sont révélés fort encourageants.

De nombreuses observations faites sur des chiennes et des chattes de tous âges l'avaient convaincu que l'apparition des tumeurs de la mamelle chez ces femelles est étroitement liée à leur vie sexuelle, et ré-

sulte d'un *disfonctionnement hypophysa-ovarien avec surproduction d'hormone folliculaire*.

A plusieurs reprises, les commémoratifs recueillis ont permis de préciser que le moment d'apparition des tumeurs de la mamelle coïncidait sensiblement avec l'époque des chaleurs. D'autres propriétaires ont remarqué qu'au moment du rut, la croissance des tumeurs était accélérée. Dans un autre cas, l'aggravation de la tumeur avait accompagné l'évolution d'une gestation, gestation d'ailleurs ignorée du propriétaire de l'animal. Nous sommes en outre persuadé que l'existence d'une relation entre la période de rut et l'apparition d'une tumeur ou son aggravation est plus constante que ne le laissent supposer les commémoratifs recueillis. Les propriétaires ignorant l'intérêt que cette relation peut présenter, il n'est pas étonnant que quelques-uns seulement l'aient remarquée.

Des animaux atteints qui nous ont été présentés, quatre n'avaient jamais eu de gestation. Deux de ceux-ci sont morts au cours du traitement, et nous avons pu alors, à l'autopsie, déterminer avec certitude la cause de cette stérilité : les sujets étaient atteints de métrite chronique, avec hyperplasie glandulo-cystique, et leurs ovaires étaient profondément altérés, poly-kystiques et sclérosés.

Dans tous les autres cas observés, il s'agissait de femelles multipares, de tous âges, auxquelles on avait enlevé brusquement leurs petits dès la naissance. Peu de propriétaires se doutent du retentissement grave que peut avoir une telle interruption de l'allaitement sur la physiologie de la mamelle, alors que celle-ci

est en pleine activité. Aussi, il est rare que des précautions soient prises pour en éviter les inconvénients : les petits, une fois supprimés, les mères sont généralement abandonnées à leur sort. Nous attachons à cette coupure intempestive du cycle évolutif de la glande mammaire une importance de premier plan dans la pathogénie habituelle des tumeurs de la mamelle. Avec M. P. Collet, nous voyons même là une raison plausible de la disproportion qui existe dans la fréquence de cette affection chez les différentes espèces domestiques. Il est très rare d'observer des tumeurs de la mamelle chez la vache ou la jument. Chez les femelles domestiques, autres que les carnivores, les petits ne sont pas détruits à la naissance. Si, pour une raison ou une autre, la tétée par le jeune ne peut être pratiquée, l'homme y supplée par la traite à la main, et les femelles ne sont jamais exposées aux dangers d'une rétention colostrale prolongée. Cette rétention de colostrum est fréquente au contraire chez les carnivores. Or, il est certain que l'accumulation de cette substance exerce pour le moins une action irritative locale. De plus, le colostrum humain contient de la folliculine en abondance (Brouha et Simonnet, Lacassagne et Nyka). Il est démontré que la folliculine, chez le cobaye et la rate du moins, peut passer dans le lait. Chez la chatte, d'après Gros, la glande mammaire serait normalement à peu près imperméable à la folliculine. Mais il serait surprenant qu'à la fin de la gestation et dans les premiers jours de la lactation, la mamelle n'élimine pas de folliculine.

Quoi qu'il en soit, après ce que l'on sait de l'action prolifératrice qu'exerce la folliculine au niveau de la mamelle, on voit toute l'importance que peut acquérir dans la genèse des adénomes mammaires, la présence in situ de cette hormone. Son action serait d'autant plus nocive qu'elle persiste longtemps puisqu'on a trouvé de la folliculine en quantité dans les kystes du sein chez la femme (Desmarest), et des substances œstrogènes en abondance dans les tumeurs mammaires spontanées des Souris (Zephiroff et Dobrowolskaïa) comme si l'hormone folliculaire responsable de la néoplasie était concentrée au niveau de l'épithélium mammaire.

Dans les autopsies que nous avons pu pratiquer, nous avons trouvé, de façon presque constante, outre la tumeur, *des lésions chroniques du système de régulation folliculaire*, parfois à tous les étages, d'autres fois seulement en un point. Le plus souvent, c'est au niveau des ovaires que les altérations sont les plus nettes ; la présence de kystes est très fréquente (ovarite poly-kystique). Les altérations concomitantes de l'utérus sont si importantes qu'elles mériteraient une étude spéciale (hyperplasie glandulaire kystique compliquée de métrite). Les lésions de l'hypophyse sont plus difficiles à mettre en évidence, du moins macroscopiquement. L'observation n° 4 est particulièrement démonstrative, de cette relation entre troubles endocriniens et tumeurs mammaires. Nous avons noté aussi incidemment des altérations de la thyroïde, dont le fonctionnement est, on le sait, lié aussi à celui de l'hypophyse.

Certes, on pourrait se demander si toutes ces altérations du tractus génito-mammaire ne sont pas la conséquence de l'évolution de la tumeur. Mais les résultats de l'hyperfolliculinie expérimentale prouvent suffisamment que ce sont bien les perturbations hormonales qui sont primitives et que leur existence conditionne l'apparition des tumeurs mammaires (Goor-magtigh et Amerlinck 1930, Geschicker, Lewis, Hartmann 1934, Gardner 1934, Lacassagne 1932).

ESSAIS DE TRAITEMENT HORMONAL CHEZ LES CARNIVORES PORTEURS DE TUMEURS MAMMAIRES.

En possession de ces données, il paraissait tout indiqué, du point de vue thérapeutique, d'agir sur l'hormone sexuelle responsable par l'ovariectomie ; mais Murray, ayant expérimentalement démontré que la castration ne préserve la Souris du cancer mammaire qu'à condition d'être pratiquée peu après la naissance, — plus tardive, elle demeure sans effet —, cette technique s'avérait douteuse dans ses résultats, et pour le moins aussi délicate que l'ablation chirurgicale de la tumeur.

Etant donné l'action freinatrice connue de l'hormone mâle, sur le fonctionnement ovarien, dès 1935, M. Collet s'est proposé d'observer l'action de cette hormone sur l'évolution des tumeurs spontanées de la mamelle des carnivores.

a) *Produits et doses employés.* — Au début, n'ayant pas à notre disposition de testostérone, nous avons utilisé des extraits orchitiques Choay en injections sous-cutanées, à la dose de 20 cg., chez la chatte, et

50 cg. chez la chienne répétées tous les jours ; mais, malgré les résultats encourageants obtenus, il était apparu que les doses même beaucoup plus considérables d'extrait étaient insuffisantes, et l'hormone folliculaire qu'il contient en même temps que l'hormone mâle neutralise son action.

Puis, nous avons employé le propionate de testostérone (*stérandryl*) ou l'acétate (*acéto-stérandryl*), en injections intra-musculaires de 5 à 20 mg., répétées tous les 1, 2 ou 3 jours. (*).

b) *Durée du traitement.* — Les essais se sont poursuivis durant un temps variable. Le plus souvent, ils ne constituaient qu'un temps préparatoire à l'intervention chirurgicale. Or, le développement avancé des tumeurs ne permettait généralement pas de différer trop longtemps l'opération dont la nécessité seule avait motivé l'hospitalisation des animaux. Certains sujets ont reçu ainsi 4 ou 5 injections, d'autres une dizaine. Dans un cas (observation n° 6), nous avons pu étendre l'observation sur une durée de 3 mois, ce qui nous a permis d'étudier l'évolution comparée de la tumeur pendant les périodes de traitement et celles de repos.

c) *Résultats.* — Ils sont surtout fonction du moment d'intervention et de la dose utilisée.

Sur les animaux traités dès le début, les tumeurs de petit volume peuvent régresser et se résorber complètement.

Dans le cas de tumeurs volumineuses, anciennes,

(*) Ces produits purs ont été mis généreusement à notre disposition par les Laboratoires du Docteur Roussel auquel nous adressons nos vifs remerciements.

ulcérées, d'allure maligne caractérisée, les injections d'hormone n'arrêtent pas l'évolution cancéreuse et n'empêchent pas l'issue fatale. Pourtant, elles ne sont pas complètement dépourvues d'action ; il se produit au sein de la tumeur des modifications aboutissant à une nécrose massive et accélérée de toute la masse tumorale.

Le cas le plus fréquemment rencontré en clinique est celui de tumeurs déjà volumineuses, mais d'allure bénigne, à croissance lente. On observe alors, sous l'effet du traitement, outre la disparition constante des phénomènes congestifs, la désinfiltration de la tumeur et un arrêt dans l'évolution néoplasique. La tumeur cesse de croître, souvent même son volume diminue légèrement. Sa consistance se modifie, il y a généralement ramollissement. Quand il existe des kystes, la tension de leur paroi diminue.

Il semble donc bien démontré maintenant que certaines tumeurs mammaires : adénomes, maladie kystique, aient pour origine un *disfonctionnement hypophyso-ovarien*, avec *surproduction de folliculine*, et que l'on peut lutter de façon très encourageante contre ce syndrome endocrinien, à l'aide de l'hormone mâle, employée à dose suffisante.

Nous n'avons jamais eu la prétention de guérir par ce procédé le cancer mammaire déclaré, ni même de faire résorber des tumeurs bénignes volumineuses. Notre but était, avant tout, de montrer qu'on peut, en agissant sur l'équilibre hormonal, modifier les rapports entre le néoplasme et l'organisme.

OBSERVATIONS ORIGINALES

OBSERVATION N° 1 (16 décembre 1937)

Chatte noire, 5 ans. — M. M., à St-Priest.

Cette chatte a eu déjà de nombreuses portées, quatre par an. La dernière remonte à trois mois. Les petits furent enlevés rapidement à la mère. Quelques jours après le propriétaire a noté au niveau de la troisième mamelle droite la brusque apparition d'une tuméfaction du volume d'une olive qui est allée toujours en grossissant. Au moment des dernières chaleurs s'est produite une forte poussée qui a amené la tumeur à son volume actuel.

Tuméfaction peu sensible — de forme pyramidale — adhérent à la peau, sauf au niveau du mamelon, mais se mobilisant facilement sur les muscles sous-jacents. Dimensions : 8 cm. $\times$ 3 cm. $\times$ 1,5 cm. Consistance assez ferme un peu élastique. En profondeur, la palpation révèle la présence de nombreux nodules du volume d'un pois, enchâssés dans des plaques congestives. Au niveau du mamelon, consistance pâteuse. La pression fait sourdre 1 cc. d'un liquide blanc jaunâtre, visqueux (colostrum) non altéré, ce qui élimine la suspicion de mammite chronique Diagnostic : adénome sécrétant.

— Injection quotidienne de 20 cg. d'extrait orchitique par voie sous-cutanée. Dès la deuxième injection, la consistance de la tumeur s'est modifiée, est devenue plus pâteuse, se rapprochant de celle de la mamelle normale en sécrétion. A la troisième injection, le volume total a con-

sidérablement diminué dans tous les sens : 5 cm. $\times$ 2 cm. $\times$ 1 cm. Consistance molle et élastique. On perçoit, dans la masse, des lobules glandulaires un peu plus fermes. La sécrétion de colostrum est tarie. Les injections sont poursuivies, l'état s'améliore de jour en jour. Au cinquième jour, l'épaisseur de la glande est celle de la mamelle au repos. Au sixième jour, la tumeur ne se signale plus que par de petits lobules peu fermes, de la taille d'un grain de mil, enchâssés dans le tissu sain. Le septième jour, la glande a retrouvé son aspect normal.

Nous avons assisté à une désinfiltration rapide de la tumeur et à sa régression.

OBSERVATION N° 2 (18 décembre 1937)

Chatte tricolore, 9 ans.

A eu plusieurs portées, mais n'a jamais allaité. La dernière portée remonte à 5 mois. Elle comprenait 4 petits qui ont été supprimés dès la naissance. Peu de jours après, apparition d'une grosseur au niveau de la deuxième mamelle droite, du volume d'une noisette. On croit à un abcès : lotions tièdes, applications émollientes. L'animal entre en chaleurs, on l'enferme, mais il réussit à s'absenter. Il semble depuis que la tumeur augmente, et un jour elle perce. il s'en écoule un liquide rougeâtre.

En fait, on reconnaît une gestation en cours.

Tumeur subsessile — grosseur d'un œuf de poule — à surface lisse, parcourue de grosses veines. La peau est très tendue — sensation de fluctuation avec portions indurées. Diagnostic : adénome kystique mammaire.

Injection quotidienne de 20 cg. d'extrait orchitique — jusqu'au 27 décembre. La fluctuation s'étend à tout le volume de la tumeur. La peau est moins tendue et passe du rose violacé au rose clair. Le pédicule se perçoit plus fa-

cilement. La tumeur est mieux délimitée des tissus voisins. Son volume reste stationnaire. La chatte donne naissance à un chaton unique le 24 décembre au soir. La lactation est normale sauf au niveau de la tumeur. Le mamelon correspondant laisse échapper à la pression un liquide brunâtre et visqueux.

La chatte meurt pendant notre absence, le 30 décembre, d'un accès de coryza et de congestion pulmonaire. Ovaire gauche polykystique — le droit normal.

OBSERVATION N° 3 (18 décembre 1937)

Chatte race commune, 10 ans. — A eu de nombreuses portées : 2 par an environ pendant 8 ans. A l'avant-dernière portée, il y a 5 mois environ, les jeunes ont été noyés, une légère grosseur est alors apparue. A la dernière portée, il y a 15 jours, sur 3 jeunes, 2 ont été conservés pour « enlever le mauvais lait », mais ils sont morts dans la semaine qui a suivi le part. — Animal très amaigri — léger jetage sérieux.

Hypertrophie pathologique de toutes les glandes mammaires du côté droit : la mamelle inguinale a le volume d'une noix, peau mobile, consistance ferme. La deuxième et la troisième mamelles droites sont envahies par un processus néoplasique qui en a fait une masse bosselée, à forme vaguement tronconique, aplatie de bas en haut. Ce néoplasme a 11 cm. de long, 4 cm. de large en avant, 2 cm. en arrière et 3 cm. d'épaisseur. La peau tendue, luisante, adhère à la tumeur en plusieurs points, en particulier autour d'un ulcère de 3 cm. de diamètre creusé en entonnoir. Consistance dure, ferme, élastique, mobile sur le thorax. Enfin la mamelle pectorale est également cancérisée. Peau tendue, luisante, chaude. Tumeur bosselée du volume d'un œuf — à périphérie œdémateuse,

infiltrant les pectoraux — adénopathie axillaire. Diagnostique : épithélioma mammaire ulcéré en voie de généralisation.

Injection quotidienne de 20 cg. d'extrait orchitique jusqu'au 25 décembre. Au cours du traitement, de nouveaux points fluctuants sont apparus sur la tumeur médiane. Ailleurs, ramollissement généralisé — tendance à l'évolution kystique. Elimination abondante de parcelles sphacélées au niveau de l'ulcère qui gagne en étendue. L'état général est toujours très bas. Mort le 25 décembre.

Autopsie : Toute la paroi abdominale droite est envahie par la tumeur — métastases ganglionnaires — mésentériques — pulmonaires — thyroïde hypertrophiée, ovaires scléro-kystiques. Histologiquement, il s'agissait d'un épithélioma à cellules sombres en voie de nécrose.

OBSERVATION N° 4 (27 décembre 1937)

Chienne fox, 11 ans. — N'a jamais eu de petits. Chaleurs irrégulières. Hospitalisée pour vomissements et traités pour néphrite, sans résultats.

Adipose prononcée. Ventre énorme et tombant. Corde du flanc tirée comme chez une femelle en gestation. Deux tumeurs mammaires à gauche : troisième mamelle : ostéo-chondrome du volume d'une noix — quatrième mamelle : adénome kystique de la grosseur du poing, laissant écouler un liquide brun renfermant des paillettes scintillantes de cholestérine. La palpation abdominale révèle un utérus volumineux, fluctuant, indolore. Diagnostique : métrite chronique et tumeurs mammaires.

Animal sacrifié. Autopsie : Utérus volumineux et turgescent. Col utérin fermé. Les deux cornes sont uniformément fluctuantes et ont l'apparence de deux boudins violacés. A l'incision, liquide visqueux, filant, puriforme,

de teinte chocolat clair, d'odeur fade. Paroi de l'utérus épaissie. La muqueuse est tomenteuse, friable, farcie de petits ulcères et de kystes hémorragiques. Il s'agit d'une métrite chronique hyperplasique. L'ovaire droit présente deux kystes translucides du volume d'un noyau de cerise, le parenchyme paraît atrophié. L'ovaire gauche lobulé est congestionné et atteint le volume double. Foie un peu congestionné. Mal de Bright. Autres viscères normaux. L'autopsie du crâne révèle l'existence d'une hypophyse atteignant le volume d'une noisette et marquant son empreinte dans la masse encéphalique. L'ensemencement du liquide puriforme sur divers milieux est stérile. L'étude histologique de l'hypophyse montre une hyperplasie de sa portion antérieure.

OBSERVATION N° 5 (22 août 1938)

Chienne race commune, 11 ans 1/2. A eu des petits tous les ans et a toujours allaité sauf la dernière portée. Bonne laitière. Vers la fin 1937, une première tumeur est apparue et a grossi très lentement. L'animal a mis bas, le 17 août, 3 chiots qui ont été détruits le jour même. Une nouvelle tumeur est alors apparue et a grossi très rapidement en même temps que la première. Première tumeur : quatrième mamelle gauche — de la grosseur d'une noix, bosselée, peu enflammée, renfermant des noyaux indurés — mobile. Deuxième tumeur : cinquième mamelle droite — grosseur d'une orange oblongue — sensible — congestionnée — gagnant la face interne de la cuisse droite — ganglions poplités et crural hypertrophiés.

La fermeture des hôpitaux ne permettant pas d'hospitaliser l'animal, nous pratiquons une injection intramusculaire de 20 mg. de stérandryl, en priant le propriétaire

de nous ramener sa chienne dans 3 jours. Mais celui-ci n'en a rien fait et la thérapeutique n'a pu être poursuivie.

Cette observation, quoique incomplète, nous paraît intéressante, car elle montre bien l'existence d'une relation entre la vie sexuelle du sujet et le développement des deux tumeurs : la première tumeur est apparue alors que la chienne, jusque-là, avait élevé normalement ses petits. Sa croissance en huit mois a été lente. A la dernière mise-bas, les petits ont été enlevés : le développement de la première tumeur s'est accéléré, en même temps qu'un deuxième néoplasme apparaissait brusquement.

OBSERVATION N° 6 (22 août 1938)

Chienne race commune, 14 ans. — N'a jamais été couverte — déjà soignée pour eczéma. Tumeur apparue il y a un mois.

Adipose prononcée. Au niveau de la quatrième mamelle droite, tumeur de la grosseur d'un petit œuf de poule. Peau chaude et rugueuse, épaisse, cartonnée, adhérente. Tumeur de consistance assez dure, adhérente aux tissus sous-jacents, mal délimitée. Le pédicule est difficilement perceptible et donne la sensation d'un tractus fibreux aplati plongeant dans la paroi abdominale. Les ganglions inguinaux semblent indemnes pour le moment.

Le Service de Chirurgie n'hospitalisant pas d'animaux en ce moment, le propriétaire accepte de nous ramener l'animal tous les deux jours pour le soumettre à un essai de traitement hormonal.

Les 22, 24, 27, 30 août et 2 septembre — injection intramusculaire de 20 mg. de stérandryl. Chaque fois, à la suite de ces injections, la tumeur se montre moins enflammée à sa périphérie — elle est mieux délimitée. La

peau s'est amincie et assouplie. Le volume est resté stationnaire.

Le propriétaire devant s'absenter, le traitement est interrompu pendant deux mois.

L'animal nous est ramené le 5 novembre, sensiblement amaigri. Aux dires du propriétaire, dans les jours qui suivirent les premières injections, le volume de la tumeur est resté le même pendant quelque temps, puis la croissance a repris. Le volume atteint maintenant celui du poing. La peau est tendue et luisante. Les tissus autour de la tumeur sont chauds et sensibles. Les ganglions inguinaux sont hypertrophiés.

Les 5, 8, 11, 14, 17 novembre, nouvelle série d'injections de stérandryl. Les phénomènes congestifs ont disparu. La dureté de la tumeur est moins grande : à la main, on a l'impression de palper une balle de caoutchouc. Il semble que, durant ces 10 jours, le volume ait diminué très légèrement.

Le traitement est à nouveau interrompu 8 jours.

Le 24 novembre, l'animal est très amaigri. La tumeur a augmenté de volume, gagnant en arrière et envahissant la région inguinale. Deux ulcères sont apparus, larges de 1 cm. 5, anfractueux, laissant écouler à la pression un liquide trouble et sanieux renfermant des parcelles de tissu nécrosé. L'opération est tentée le 28 novembre sans succès. L'animal meurt le 1^{er} décembre. Caractères macroscopiques de la tumeur : consistance homogène — un peu spongieuse — tissu de coloration blanc jaunâtre, en voie de nécrose massive. Autopsie : Rein droit complètement atrophié — infarctus sclérosés. Cœur dilaté dans toutes ses parties — endocardite tricuspidienne et mitrale. Cirrhose. Utérus : les deux cornes sont dilatées à l'extrême — métrite chronique hyperplasique. Ovarite scléro-kystique des deux ovaires.

OBSERVATION N° 7 (10 novembre 1938)

Chienne-loup, 9 ans. — A mis bas à peu près tous les deux ans, mais n'a jamais allaité. La dernière portée (5 chiots) date de 5 mois. Elle a été détruite comme les précédentes. C'est trois semaines après la mise-bas que le propriétaire s'est aperçu de la présence d'une grosseur sous le ventre.

Il y a actuellement deux tumeurs : l'une au niveau de la quatrième mamelle droite — de la grosseur d'une noix — allongée — dure — difficilement délimitable. En arrière, la cinquième mamelle est envahie par une tumeur de la grosseur du poing — bosselée — moins dure que la précédente, ramollie en certains points. La peau est tendue et luisante, adhérente, surtout en dehors du mamelon autour de deux ulcères anfractueux de la largeur d'une pièce de 50 centimes, d'où s'écoulent par pression des sérosités troubles et sanguinolentes. Adénopathie inguinale.

L'animal a reçu 4 injections de 20 mg. de stérandryl. Nous avons assisté à un ramollissement de la tumeur antérieure. La consistance est devenue pâteuse. La délimitation du néoplasme est devenue plus facile. Sur la tumeur postérieure, apparition de nouveaux points fluctuants, tendance à l'évolution kystique — diminution de l'écoulement séro-purulent.

Animal opéré le 16 novembre. Ablation des deux tumeurs (myxo-sarcome). Suites opératoires normales.

OBSERVATION N° 8 (3 janvier 1939)

Chatte pie-noire, 14 ans. — Chaleurs irrégulières. Plusieurs portées, toutes élevées, sauf la dernière, datant de 3 ou 4 mois. Peu de temps après ce dernier accou-

chement, a déjà été opérée d'une tumeur à la mamelle. Récidive.

Animal très amaigri. Au niveau de la deuxième mamelle pectorale droite, tumeur trilobée dont le volume total est celui d'un petit œuf de poule. Peau lisse, tendue, luisante, rose violacé. En avant, un noyau globuleux de 1 cm. 5 de diamètre, adhérent en profondeur, de consistance dure, à surface uniformément arrondie. En dehors et en arrière, un deuxième noyau un peu plus petit, de la grosseur et de la forme d'une noisette, à peau très mince et très tendue, non adhérent en profondeur, se continuant par son bord antérieur avec le précédent et par son bord interne avec un troisième noyau de 2 cm. de diamètre, de consistance dure, plaqué et adhérent à la paroi thoracique, à surface un peu mamelonnée, en plateau. La tumeur se prolonge par un tractus de consistance fibreuse, aplati, plaqué en dedans contre le thorax en une sorte de pédicule lamelleux. Entre les trois noyaux, une ulcération en croissant de 1 cm. de long, à bords taillés à pic, livides, laissant écouler par pression un peu de matière puriforme blanc jaunâtre, très consistante, d'odeur fétide. Le ganglion axillaire accessoire est hypertrophié et atteint la grosseur d'une lentille, facilement perceptible sous la peau, au niveau des muscles pectoraux. Diagnostic : épithéliome mammaire ulcéré.

Bien qu'une issue fatale à brève échéance nous paraisse certaine, nous décidons de surseoir au sacrifice de l'animal. Tous les jours, injection intramusculaire dans la cuisse de 20 mg. de stérandryl. Le volume de la tumeur reste le même, mais sa consistance diminue, particulièrement au niveau de la partie postérieure qui est devenue semi-pâteuse. De l'ulcère s'écoule constamment un liquide visqueux, jaunâtre, nauséabond, plus fluide que les premiers jours. L'état général reste très bas. Le 11 janvier, après anesthésie locale, exérèse simple de la

tumeur. L'animal survit encore 8 jours et meurt dans un état de cachexie extrême, en hypothermie, sans doute intoxiqué par la protéolyse de la tumeur. Autopsie : Pas de métastase visible. Ovaire droit atrophié. Ovaire gauche kystique. Pas d'altération macroscopique de l'hypophyse. Néphrite.

OBSERVATION N° 9 (25 janvier 1939)

Chienne berger allemand, 8 ans. — Chaleurs régulières 2 fois par an. Dernières chaleurs en décembre — 3 portées en tout. Pas de portée depuis 2 ans. A toujours élevé ses petits, sauf ceux de la dernière portée. Tumeur apparue il y a un mois.

Au niveau de la quatrième mamelle droite, fibro-adénome de la grosseur du poing. Tumeur compacte et dure, pendante sous le ventre, nettement pédiculée, recouverte par une peau lisse, souple et mobile.

Trois injections de stérandryl de 40 mg. chacune, Pas de modification dans le volume total. Apparition de deux points de ramollissement. Amincissement du pédicule vasculaire.

L'animal est opéré le 28 janvier. La tumeur est facilement énucléée. La plaie opératoire est presque complètement cicatrisée lorsque l'animal quitte les hôpitaux, le 9 février.

OBSERVATION N° 10 (17 mars 1939)

Chienne race commune, 3 ans. — Vivant toujours en appartement. N'a jamais été couverte. Il y a deux mois, le propriétaire a remarqué la présence dans la troisième mamelle gauche d'une grosseur du volume d'un pois.

La tumeur atteint maintenant le volume d'une noix. Elle est dure, bien délimitée, non adhérente. La peau est souple et mobile. Diagnostic : fibro-adénome.

N'a reçu que deux injections de stérandryl avant l'opération. La consistance est devenue celle du mastic. La durée de l'observation est trop brève pour avoir pu observer des modifications dans le volume de la tumeur.

Opéré le 19 mars. Cicatrisation par première intention. L'animal quitte les hôpitaux le 23 mars.

OBSERVATION N° 11 (20 avril 1939)

Chienne race commune, 12 ans. — A eu des petits tous les ans, 3 en moyenne, sauf depuis 3 ans. Les petits ont toujours été détruits et la chienne n'a jamais allaité. Au moment où elle entre en chaleurs, la chienne a du lait et se tète. Une tumeur est apparue il y a 3 mois, environ 15 jours après les dernières chaleurs. Une deuxième tumeur est apparue il y a 8-15 jours.

Au niveau de la troisième mamelle droite, noyau d'induration gros comme une noix, consistant, à peau souple et mobile, surface mamelonnée. Attenant à la quatrième mamelle du même côté, tumeur de la grosseur du poing, froide, pâteuse, fluctuante par place, bien isolée, pédiculée. Pas de réaction ganglionnaire. Les mamelles intactes laissent écouler à la pression un peu de liquide ayant l'aspect du colostrum.

N'a reçu que deux injections du 20 mg. de stérandryl. Opérée le 23 avril. Pas de modification sensible au niveau de la première tumeur. Augmentation de l'aire de fluctuation sur la deuxième. La sécrétion des autres mamelles était complètement tarie le troisième jour.

OBSERVATION N° 12 (25 avril 1939)

Chienne épagneule, 12 ans. — N'a pas mis bas depuis trois ans. Les dernières chaleurs remontent à un mois et demi. Tumeur décelée il y a huit jours.

Toute la région ventrale étant tondue, les mamelles sont examinées une par une. Côté droit : première mamelle — un noyau induré, bien délimité, roulant sous le doigt, de la grosseur d'un pois ; deuxième mamelle — deux noyaux très consistants, reliés entre eux, l'un en avant de la grosseur d'une noisette, l'autre en arrière, moitié moindre ; troisième mamelle — zone œdémateuse et congestionnée large de 3 cm. au centre de laquelle on perçoit un noyau dur, gros comme un grain de maïs ; quatrième mamelle — un noyau consistant de la grosseur d'une noisette, bien isolé ; cinquième mamelle — ne semble pas touchée, mais l'inflammation du ganglion inguinal se prolonge dans sa partie postérieure. Masse œdémateuse allongée au sein de laquelle on sent des cordons plus résistants. Côté gauche : les première, deuxième et troisième mamelles sont normales — les deux dernières laissent écouler une goutte de lait à la pression ; quatrième mamelle — 3 noyaux d'induration, mal délimités, le plus petit comme un pois, le plus gros comme une noisette ; cinquième mamelle — présente la tumeur principale — irrégulièrement sphérique (10 cm. $\times$ 7 cm.), indolore — pédiculée. Peau lisse, tendue, rose violacé — un noyau de consistance ferme en dedans où la peau est adhérente. Deux points fluctuants kystiques, communicants. Le mamelon laisse écouler une sérosité jaune trouble.

Pendant 10 jours, injection quotidienne intramusculaire de 20 mg. de stérandryl.

— Dès le troisième jour, le nodule induré de la pre-

mière mamelle droite s'est réduit au volume d'un grain de riz avec une zone élastique tout autour. Les deux noyaux de la deuxième mamelle, qui étaient réunis, se séparent facilement l'un de l'autre et sont moins durs. On ne perçoit plus de zone œdémateuse au niveau de la troisième mamelle. Pas de modification sensible au niveau des autres tumeurs.

— Sixième jour. Les mamelles saines qui donnaient du lait se sont tarées ; l'état des premières mamelles gauches s'est encore amélioré. Au niveau de la première mamelle, il ne reste plus qu'une petite plaque pâteuse dans laquelle on ne sent plus aucun nodule. La zone inflammatoire qui envahissait la cinquième mamelle gauche n'est plus sensible : la peau est froide, le ganglion inguinal se perçoit mieux. Au niveau de la tumeur principale, la fluctuation a gagné en étendue, mais la tension de la peau est moins marquée.

— Neuvième jour. Tous les phénomènes congestifs ont rétrocedé. Là où il existait plusieurs noyaux, ils sont maintenant bien isolés les uns des autres. La première mamelle gauche est encore un peu plus volumineuse que la normale, mais toute induration a disparu. Les mamelles non touchées se sont ratatinées pendant la durée du traitement. La tumeur principale est devenue partout uniformément fluctuante.

Le propriétaire voulant retirer son animal, la tumeur principale est enlevée par exérèse simple. Au moment où l'animal quitte les hôpitaux, quelques jours après, l'état des autres glandes est sensiblement le même qu'au moment de l'arrêt du traitement. L'examen histologique révèle un adénofibrome.

OBSERVATION N° 13 (20 novembre 1940)

(Communiquée par M. COLLET)

Chienne caniche noire, 10 ans 6 mois. — Amenée le 20 novembre à la consultation pour une grosseur apparue depuis 3 mois au niveau de la dernière mamelle inguinale gauche. Cette chienne entrait régulièrement en rut deux fois par an, mais elle n'a jamais été couverte, car il n'existe pas de mâle de sa race dans le voisinage, et elle fuit devant les chiens dont elle a peur. Cette grosseur, d'abord du volume d'une noisette, à grossi brusquement après l'apparition du rut, et a maintenant la taille d'une grosse noix — irrégulièrement arrondie ; peau adhérente — ferme — élastique, ulcérée sur 3 centimètres carrés environ. Ganglion inguinal hypertrophié et dur.

Il s'agit d'un épithélioma en voie de généralisation, ainsi que le démontrera l'étude histologique. En outre, nous notons un écoulement séro-muqueux, clair, au niveau de la vulve qui est tuméfiée ; sa muqueuse est congestionnée et le méat urinaire un peu injecté. La palpation abdominale révèle un utérus sensible hypertrophié.

Nous proposons une intervention chirurgicale associée à l'hormonothérapie (stérandryl). Mais la propriétaire demande à réfléchir. Cinq jours plus tard, elle ramène le cadavre de l'animal mort en deux jours, après avoir présenté de la toux. Autopsie : Congestion aiguë du poumon avec œdème. Cystite subaiguë. En outre, l'utérus est dilaté au niveau des cornes qui ont 2 cm. de diamètre ; paroi un peu épaissie. La lumière renferme un liquide clair, filant, muqueux. On observe de nombreux kystes hémisphériques dont quelques-uns ont le volume d'une petite noisette : hypertrophie glandulo-cystique. Les ovaires sont l'un normal, l'autre kystique. Il s'agit d'un processus

hyperplasique d'origine hormonale, lié à un dysfonctionnement génital et hypophysaire.

L'examen histologique révèle un épithélioma sécrétant — et une métrite chronique cysto-adénomateuse. Ovaire avec kystes folliculaires sans corps jaunes.

OBSERVATION N° 14 (26 novembre 1940)

(Communiquée par M. COLLET)

Chatte gris tigré, 10 ans. — Présente du côté gauche au niveau de la première mamelle thoracique une tumeur volumineuse oblongue non adhérente aux plans sous-jacents, mais tenant à la peau. Cette masse cylindroïde (6 cm. $\times$ 2,5 de large $\times$ 1,7 d'épaisseur) est luisante, amincie, de couleur rose vif, avec plages violacées congestives. On note une petite ulcération superficielle en regard de la partie la plus saillante ayant une forme circulaire de 4 mm. de diamètre et recouverte d'une croûte brune. A la suite de cette tumeur principale, on perçoit un plastron de tissu mammaire aplati, bosselé par deux petits nodules durs du volume d'une lentille. Le ganglion axillaire accessoire gauche est hypertrophié — volume d'un petit pois, dur, élastique, indolore. Animal pâle, amaigri. Diagnostic : épithélioma de la mamelle. Cette tumeur existe depuis mai 1940, et a débuté par une petite grosseur du volume d'une noisette apparue quinze jours environ, après que 5 chatons nés en avril eurent été, dès leur naissance, supprimés. La propriétaire crut à un « dépôt de lait ». Cette grosseur augmenta rapidement de volume, après que la chatte se fût remise « à courir », c'est-à-dire entra en rut. ensuite, sa croissance ne s'est pas ralentie. A noter que l'animal avait régulièrement deux portées de chatons par an, qui, depuis 4 ans, furent supprimés chaque fois, peu de temps après la naissance.

Il y a une relation étroite entre la vie génitale de la chatte, la perturbation par suppression des petits et l'apparition de la tumeur ; le colostrum doit être une cause d'irritation, qui, répétée, devient cancérigène sur un sujet prédisposé ; l'hyperfolliculinie du rut agit, comme adjuvant.

Les 27 et 28 novembre, injections de 20 mg. d'acétostérandryl. Le 29, on constate 4 points de ramollissement, et une désinfiltration de la masse tumorale. La pression modérée fait sortir des deux points ramollis voisins de l'ulcération environ 0,5 cc. d'une substance puriforme gris jaunâtre formée d'éléments cellulaires tumoraux nécrosés.

Les 29 et 30 novembre, injections de 20 mg. d'acétostérandryl. Deux autres foyers de ramollissement sont apparus, dont sourd, à la pression, une substance de teinte mastic striée de sang. Le ganglion axillaire a diminué de volume et de consistance. Le sujet a de la diarrhée et paraît abattu. Le 3 décembre, 20 mg. de stérandryl. Pansement et détersion des foyers nécrotiques à l'eau oxygénée. Ces zones ramollies sont séparées du tissu sain par des bourgeons rosés.

Les 4, 5, 7, 8 décembre, 10 mg. de stérandryl. L'état général s'est amélioré sous l'influence d'injections de sérum salé, utilisées pour combattre l'intoxication due à la protéolyse tumorale. Le 9, s'élimine un énorme ilot ramolli, qui laisse une cavité à bords nets, roses, saignant facilement — 5 mg. de stérandryl. Le 11, on constate que l'élimination nécrotique continue, et à cette date, le volume de la partie antérieure de la tumeur s'est considérablement réduit — 5 mg. de stérandryl.

Le 12. Les foyers cavitaires ont tendance à se cicatriser et à se combler sans aucune suppuration — 5 mg. de stérandryl.

Le 13. La portion postérieure de la tumeur est en nette

évolution vers le ramollissement, qui semble avoir été déclenché par les injections réitérées de propionate de testostérone, dont l'activité paraît plus grande que celle de l'acétate — 5 mg. de stérandryl.

14 décembre. 5 mg. de stérandryl, évolution tumorale stationnaire

16 décembre. 5 mg. de stérandryl. L'état de la malade devient mauvais en raison du froid intense. Elle présente du coryza et de la diarrhée Thérapeutique symptomatique.

17, 18, 19 décembre. 5 mg. de stérandryl, 5 cc. de soluseptazine.

Le 20 décembre. Le coryza s'améliore ; la tumeur est en nette évolution, la portion postérieure de la tumeur qui s'était beaucoup ramollie le 13 décembre, puis était restée stationnaire, montre maintenant deux kystes fluctuants qui s'ouvrent à la pression et laissent écouler un liquide puriforme, cailleboté et sanguinolent, mais non putride. D'autre part, on note un réveil net de la suppuration dans le foyer du centre de la tumeur.

Le 21 décembre — 5 mg. de stérandryl. La fonte du néoplasme continue et le coryza semble s'améliorer grâce à des soins diligents. Mais une nouvelle vague de froid survient et la malade succombe le 26 décembre de coryza aigu et de froid.

Autopsie : Emphysème et lésions congestives du poumon. Splénomégalie avec petit piqueté violacé, dégénérescence graisseuse du foie. La tumeur mammaire présente de larges plages de nécrose de couleur jaunâtre qui tranchent sur la couleur blanc rosé du néoplasme ; le ganglion axillaire a son centre ramolli et nécrosé. Histologiquement, il s'agit d'un épithélioma acineux.

Les deux ovaires sont très petits, atrophies, scléreux ; histologiquement, on note une atrophie du rete ovarii, et une sclérose avancée avec atrésie folliculaire. La corne

utérine droite est bosselée par deux polypes qui obstruent la lumière. Paroi utérine épaissie. Atrophie nette des thyroïdes et de la glande hypophysaire qui a le volume d'un petit grain de mil.

Au cours du traitement prolongé par les sels de testostérone, nous avons assisté à la désinfiltration rapide de ce cancer mammaire, suivie du ramollissement de la tumeur aboutissant à la fonte nécrotique et à l'élimination d'ilots cancéreux, sous l'apparence d'une sécrétion puriforme. L'animal n'ayant pas succombé à l'intoxication résultant de cette histolyse, la cicatrisation de l'ulcération a pu être obtenue par des soins antiseptiques judicieux.

L'étude anatomo-pathologique montre l'action nette de la testostérone sur les ovaires et la pituitaire qui sont atrophies, et indique que l'hyperfolliculinisme s'était fait sentir sur l'utérus, où l'on retrouve deux polypes anciens, témoins de l'action tumorigène de la folliculine.

CONCLUSIONS

I. — La glande mammaire est commandée dans son évolution par les hormones sexuelles, qui y provoquent des proliférations et des différenciations, cependant que la prolactine hypophysaire met en jeu l'activité sécrétoire.

Entre la physiologie, le trouble fonctionnel et la lésion organique, on passe par d'insensibles transitions.

II. — Les tumeurs de la mamelle sont fréquentes chez les carnivores femelles, alors qu'on n'en signale pas chez les grandes femelles domestiques. Leur apparition et leur développement sont étroitement liés à la vie sexuelle de ces animaux et semblent conditionnés par un dysfonctionnement hypophyso-ovarien.

L'interruption brusque de l'allaitement normal, l'apparition des chaleurs, la gestation accélèrent la croissance des tumeurs existantes, provoquent des phénomènes congestifs, ou font apparaître des lésions nouvelles.

III. — Ces observations cliniques, jointes aux constatations nécropsiques qui révèlent des altérations des ovaires (kystes) et de l'hypophyse analogues à celles

que provoquent les injections expérimentales répétées de fortes doses de folliculine, nous font penser que le syndrome d'hyperfolliculinisme conditionne l'apparition des tumeurs bénignes de la mamelle chez les carnivores.

IV. — L'hormone mâle sous forme d'acétate ou de propionate de testostérone, utilisée à fortes doses, exerce une action inhibitrice nette sur la croissance des tumeurs mammaires spontanées de la chienne et de la chatte. Les adénomes de faible volume peuvent régresser complètement, lorsqu'on les traite dès le début à fortes doses. De façon constante, la tumeur se fixe dans son évolution après disparition des phénomènes congestifs, ce qui facilite beaucoup l'acte chirurgical ultérieur.

Sur le cancer confirmé, on peut observer un ramollissement assez rapide de la tumeur, aboutissant à la fonte nécrotique et à l'élimination d'îlots cancéreux.

Vu : Le Directeur	Le Professeur
<i>de l'Ecole Vétérinaire de Lyon,</i>	<i>de l'Ecole Vétérinaire,</i>
L. JUNG.	COLLET.

Vu :	Vu :
<i>Le Doyen,</i>	<i>Le Président de la Thèse,</i>
JEAN LEPINE.	ARLOING.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon le 11 Juillet 1941

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
POUR LE RECTEUR ET PAR DÉLÉGATION :
Le Vice-Président du Conseil de l'Université,
GARRAUD.

BIBLIOGRAPHIE

- ANCEL et BOUIN. — Recherches sur la fonction du corps jaune gestatif. *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, 1910, t. 12, p. 1. *Ibid.* 1911-13-31.
- Sur le déterminisme des phénomènes utérins préparatoires à la nidation de l'œuf et du développement gravidique de la glande mammaire. *C. R. Assoc. Anat. Strasbourg*, avril 1924.
- APOSTOLEANO. — Contribution à l'étude du système lymphatique mammaire chez les carnivores domestiques. *Thèse de Doctorat Vétérinaire, Paris*, 1925.
- Tumeurs de la mamelle chez les carnivores domestiques. Leur rapport avec les tumeurs humaines. *Rev. de Patho. comp.*, n° 268, janv. 1925.
- F. ARLOING, A. MOREL, A. JOSSEMAND et J. CHARACHON. — L'organothérapie antinéoplasique. *Livre jubilaire du Prof. Porcher*, 1932.
- ASHEIM (S.) et VARANGOT (J.). — L'action du propionate de testostérone sur la morphologie de l'ovaire de la rate adulte. *C. R. Soc. Bio.*, 4 mars 1939, t. 130, p. 826.
- L'action du propionate de testostérone sur les fonctions ovariennes chez la rate adulte. *C. R. Soc. Bio.*, 4 mars 1939, t. 130, p. 831.
- V. BALL. — Cancer et gestation. *Journ. de Médecine Vétérinaire*, 1925, p. 283.
- Traité d'anatomie pathologique générale. Vigot frères, Paris, 1924.

- BERTHELON (M.). — Cycle génital chez les animaux. *Rec. Médec. Vét. de l'Ecole d'Alfort*, févr. 1939.
- BERTHELON et SIMONNET. — L'avortement folliculinique chez la chienne. *C. R. Soc. Bio.*, 11 fév. 1939, t. 130, p. 537.
- BROUHA et COLLIN. — Equilibre hormonal et gravidité. *Rapp. du Congrès de Physiologie*, 1935.
- BROUHA (L.) et SIMONNET (H.). — Recherches sur la distribution de la folliculine dans l'organisme. *C. R. Soc. Bio.*, 1927, t. 97, p. 459.
- BUFFON, RAINARD et DELAFOND. — *Soc. Centr. de Méd. Vétér.*, 1857, p. 460.
- CASTILLO (E. B. Del) et SAMMARTINO (R.). — Action des fortes doses prolongées d'œstrone sur les organes endocriniens et sexuels du rat. *C. R. Soc. Bio.*, 5 mai 1938, t. 129, p. 870.
- P. COLLET. — Action de l'extrait orchitique sur l'évolution des tumeurs bénignes spontanées de la mamelle des carnivores. *Soc. Bio. Lyon*, 20 déc. 1937.
- Tumeurs de la mamelle et hormones sexuelles chez la chatte et la chienne. *Soc. Sc. Vét.*, déc. 1940.
- CORNER (G. W.). — The hormonal control of lactation. *American Journal of Physio.*, 1930, 43-55.
- CORI (C. F.). — The influence of ovariectomy on the spontaneous occurrence of mammary carcinomas in mice. *Journ. of exp. Med. New-York*, 1927, 45, 983.
- COTTE, MARTIN (J.-F.) et Mme MILEFF. — Recherches sur l'action de la testostérone sur la glande mammaire de la lapine. *Soc. Chirurgie Lyon*, 9 fév. 1939.
- COURRIER (R.) et GROS (G.). — Crise génitale expérimentale chez la chatte nouveau-née. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, 110, p. 1020.

- Sur l'action de la folliculine chez le chat mâle. *C. R. Soc. Biol.*, 1938, t. 129, p. 8.
- Influence du propionate de testostérone sur l'utérus. *C. R. Soc. Biol.*, 1938, t. 127, p. 921.
- Nouvelles recherches sur l'action du propionate de testostérone chez la femelle. *C. R. Soc. Biol.*, 1938, t. 127, p. 194.
- DESMAREST et Mme CAPITAIN. — Le traitement des mastopathies par l'acétate de testostérone. *Presse Méd.*, 26 mai 1937, p. 777.
- Mastopathies, troubles menstruels et troubles de la ménopause traités par la testostérone. *Presse Méd.*, 5 fév. 1938.
- DEVEAUX (J.). — La mamelle. Notes de chirurgie canine. *Thèse de Doct. Vétér.*, Paris, 1934.
- DINGEMANSE (E.), FREUD (J.), JONGH (S. E. de) und LAQUEUR (E.). — Ueber das Vorkommen von hohen Mengen Weiblichen (sexual) Hormons Menformon im Blut Krebskranken (Männern). *Archiv für Gynäkologie*, Berlin, 1930, 141, 225.
- DIONET. — Le cancer mammaire chez les animaux. *Thèse Vét.*, Lyon, 1931.
- DOUVILLE et COLLET. — A propos des métrites des carnivores. *Bull. Soc. Sc. Vét. de Lyon*, 1933.
- EVANS (H. M.) and COLE (H. H.). — The œstrous cycle of the dog. II Coincident changes in the genital organs. *Cornell Veterinarian (The)*, Ithaca (N. Y.) (E. U.), 1928, 18, 352, 357.
- J. FALKS et A. BER. — Action anticancérigène de l'hormone mâle. *C. R. Soc. Biol.*, 1938, 128, p. 507.
- Action inhibitrice de l'hormone mâle sur la formation de cancers produits par une substance cancérigène. *Bull. Assoc. Franç. Cancer*, 23 janv. 1939.
- FELLNER (O. O.). — Zur Theorie den Milchsekretion. *Klinische Wochen. Berlin*, 1931, 10, 1165.

- Krebs, Eierstocke und Placenta. *Archiv. für Gynäkologie Berlin*, 1925, 124, 771.
- FINCK. — La vie génitale de la chienne. *Thèse Doct. Vét. Paris*, 1936.
- FLORENTIN (P.). — La glande mammaire. *Biologie Médicale*, juin 1937
- FLORENTIN (P.) et BINDER (C.). — Mataplasie sébacée de la glande mammaire chez le cobaye folliculinisé. *C. R. Soc. Biol.*, 20 juin 1938 et 9 janv. 1939, t. 130, p. 360.
- FOLLEY (S. J.) et KON (S. K.). — *Proc. Roy. Soc. London, S. B.*, 1938, t. 124, p. 476.
- FRANK (R. T.). — Premature sexual development children due to malignant ovarian tumors with special reference to hormonal studies and after treatment. *Am. Journ. of Dis. Child. Chicago*, 1932, 43, 942.
- FRANKL (O.). — Relation between placenta and the secretion of milk. *Am. Journ. Obst. St Louis*, 1923, 6, 399.
- FULGENCE. — Les épithéliomas mammaires à cellules claires. *Thèse Vét., Lyon*, 1932.
- GARDNER (W. U.), GOMEZ (E. T.) and TURNER (C. W.). — Further studies of the effects of the œstrogenic and the galactoporetic hormones upon the mammary gland of the rabbit. *Am. J. Physiol. Baltimore*, 1935, 112, 673.
- GEIST (S. M.) and SPIELMAN (F.). — An usual ovarian tumor containing an oestrogenic hormone. *J. Am. Med. Ass. (Philadelphia)*, 1935, 104, p. 2173.
- GOORMAGTIGH et AMERLINCK. — Production de formations adénomateuses mammaires par des injections prolongées de folliculine. *C. R. Soc. Biol.*, 1930, t. 104, p. 527.
- GROS (G.). — Contribution à l'endocrinologie sexuelle. Le cycle génital chez la chatte. *Thèse Méd., Alger*, 1936.

- HILDEBRANDT (P). — Zur Lehre von den Milchbildung.
Beit. Chem. Physiol. Brunswick, 1904, 5, 463.
- HOUSSAY (B.-A.), GIUSTI (L.) y LASCANO-GONZALEZ (J.-M.). — Action de la greffe ovarienne sur les vésicules séminales. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, 107, 1203.
- INGLEBY (H.). — Influence of the sexual cycle on breast lesions *Lancet, Londres* 1932, 223, 835.
- JONGH (S.-E. de). — Fortsetzung von Untersuchungen über den Angriffspunkt der Menformonwirkung auf die Mamma. *Act. neerl. Amsterdam*, 1933, 3, 99.
- DE JONGH und LAQUEUR (E.). — Milchsekretion und Menformon. *Klin. Woch.*, 1930.9.244.
- DE JONGH und DINGEMANSE (E.). — Menformon und Lactation. *Nederl. Geneess.*, 1931.1.1667.
- JONGH (De). — Paradoxe Wirkungen von Follikelhormon (Menformon) bei männlichen Tieren ; ihre Beeinflussbarkeit durch männliches Hormon. *A. i. Pharmac.*, 1935.50.348.
- KUNDE (M.-M.), AMOUR (F.-E. d'), CARLSON (A.-J.) and GUSTAVON (R.-G.). — Studies on metabolism. The effect of œstrin injections on the basal metabolism, uterine endometrium, lactation, mating and maternal instinct in the adult dog. *Am. J. Physiol.*, 1930, 95.630.
- LACASSAGNE (A.) et RAYNAUD (A.). — Effets sur la souris, d'injections longtemps répétées de propionate de testostérone. *C. R. Soc. Biol.*, 8 fév. 1939, T. 130, p. 689.
- LACASSAGNE et NYKA (W.). — A propos d'une pathogénie de l'adénocarcinome mammaire ; recherche de la folliculine dans le colostrum. *C. R. Soc. Biol.*, 1934.116.844.
- Modifications progressives de la structure du conduit tubo-utérin, chez des lapines soumises à

- partir de la naissance à des injections répétées d'œstrone. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, 120, 685.
- Adénocarcinomes mammaires de la souris et hormones mâles. *Bull. Assoc. franç. Cancer*, nov. 1939.
- Apparition du cancer de la mamelle chez la souris mâle soumise à des injections de folliculine. *C. R. Acad. Sc.*, 1932, 195, 630.
- Sur la pathogénie de l'adéno-carcinome mammaire de la souris. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, 115, 937.
- Statistique des différents cancers constatés dans des lignées de souris après action prolongée d'hormones œstrogènes. *Bull. Ass. franç. Cancer*, 1938.
- Tentatives pour modifier, par la progestérone ou la testostérone, l'apparition des adénocarcinomes mammaires provoqués par l'œstrone chez la souris. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, T. 126, p. 385.
- Essai d'une hormone thyroïdienne en vue de modifier l'apparition de l'adénocarcinome mammaire chez la souris. *C. R. Soc. Biol.*, 1939, T. 130, p. 591.
- LACASSAGNE et RAYNAUD. — Sur le mécanisme d'une action préventive de la testostérone sur le carcinome mammaire de la souris. *C. R. Soc. Biol.*, 1939, T. 131, p. 586.
- LATHROP (A., E., C.) and LÖEB (L.). — Further investigations on the origin of tumors in mice. III. On the part played by internal secretion on the spontaneous development of tumors. *J. Canc. Res.*, New-York, 1916.1.1.
- LAQUEUR (E.). — Antwort auf die vorstehende Erwiderung von O. Fellner. *Deutsch. med. Woch.*, 1928, 54, 922.
- LAQUEUR, BORCHARDT, DINGEMANSE und JONGH (de) — Ueber Weiblichen Sexualhormon, Menformon. IX

- Weitere Erfahrungen über die Wirkung auf die Brutsdrüse. Menformon abs Hormon ihrer normalen Ausbildung. *Dtsch. Med. Woch.*, 1928.54. 465.
- LEBLANC (P.). — Les maladies des mamelles chez les animaux domestiques. *Asselin et Houseau*, Paris, 1901.
- *Bull. Soc. Centrale Med. Veter.*, 24 avril 1902.
- LIÉGEOIS (F.). — Hormones hypophyso-ovariennes en Pathologie. *Ann. med. Vet. Bruxelles*, 1938.
- LIPSCHUTZ et IGLESIAS. — Multiples tumeurs utérines et extra-génitales provoquées par le benzoate d'œstradiol. *C. R. Soc. Biol.*, 1938.139.519.
- Régression du fibrome expérimental et résistance de formations tumorales épithéliales dans la carence hormonale folliculaire. *C. R. Soc. Biol.*, 1939.130.1537.
- MAISIN, POURBAIX et RIJCKAERT. — Influence du propionate de testostérone sur l'évolution du cancer au benzo-pyrène chez la souris. *C. R. Soc. Biol.* 1939, 130, 109.
- MOGILEW (M.). — Eine neue Methode zur Erforschung der inkretetorischen Funktion des Eiestokes. *A. Gyn.* 1934, 158, 216.
- MOORE (C. R.) and PRICE. — The question of sex hormone antagonism. *Proc. Soc. Biol.* 1930-31, 28, 30 et *Am. Journal of Anatomy*, 1932, 50, 13.
- MORICARD (R.) et CAUCHOIS (J.). — Réalisation de volumineux fibromes chez la femelle du cobaye par l'injection de benzoate de dihydrofolliculine. *C. R. Soc. Biol.*, 1938, 129, 556.
- MURRAY (W. S.). — Ovarian secretion and tumor incidence. *J. Cancer. Res.* 1928, 12, 18.
- NATHANSON et ANDERVONT. — *Proc. Soc. exp. biol. and med.*, 1939, 40, 421.
- NELSON (W.). — Concerning the anterior pituitary gonadal interrelations. *Endocr.* 1935, 13, 187.

- Studies on the physiology of lactation. III. The reciprocal hypophyseal-ovarian relationship as a factor in the control of lactation. *Endocr.* 1934, 18, 33.
- OBERLING et SANNIÉ. — Hormones et carbures cancérogènes. « *Les Régulations hormonales* », p. 826.
- PEYRON. — Développement des tumeurs mammaires chez le chien. *C. R. Acad. Sc.*, 18 fév. 1924
- PORCHER (Ch). — La sécrétion lactée. *Traité de Physiologie normale et pathologique*. T. XI, 1934. (Masson).
- PORTES (L.), DALSACE (J.) et WALLICH (R.). — Rôle inhibiteur des sels de testostérone sur la lactation chez la femme. *C. R. Soc. Biol.* 1939, 130, 1100.
- RAVINA (A.). — L'influence des hormones sur la lactation. *Presse médic.*, 25 oct. 1939, p. 1443.
- Les Régulations hormonales en Biologie, Clinique et Thérapeutique*. Baillière, 1 vol., 1937.
- RAYNAUD (A.). — Sur l'antagonisme fonctionnel entre les hormones ovariennes. *Thèse médecine Alger*, 1934.
- RIVOIRE. — *Les acquisitions nouvelles de l'Endocrinologie*, 3^e édit. (Masson), 1937.
- ROBSON (J M.). — *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.*, 1937, 36, 153.
- RUBENS-DUVAL (H.). — Indications des différents traitements des cancers et des états précancéreux de la glande mammaire. *Soc. des Chirurgiens de Paris*, 16 avril 1937.
- RUINEN (F. H.). — Ueber den Angriffspunkt der Mammawirkung von Menformon. *Act. Neerl.*, 1932, 2, 161.
- SAINTON, SIMONNET et BROUHA. — *Endocrinologie clinique, thérapeutique et expérimentale*. Masson 1937.
- SANNIÉ et ALPHANDERY. — L'action des glandes endocrines, des extraits d'organes et des hormones sur le cancer. *Bull. Assoc. Française Etudes Cancer*. 1936. T. 25, p. 122.

- SCHOCKAERT (J. A.). — Grossesse, cancer et folliculine. *Bruxelles méd.*, 1935, 15, 1010.
- SELYE (H.), COLLIP (J. B.) and THOMPSON (D. L.). — Nervous and hormonal factors in nutrition. *Endocrin.* 1934, 18, 237.
- Effect of oestrin on ovaries and adrenals. *Proc. Soc. Biol.* 1935, 32, 1377.
- SIMONNET (H.). — *L'hormone folliculaire en physiologie normale et pathologique*. Masson, 1937.
- SIVADJIAN. — La chimie des vitamines et des hormones. 2^e édit. Gauthiers-Villars. 1938.
- SWEZY (O.). — Correlation on the uterine and ovarian cycles. *Am. J. Obst.* 1935, 29, 246
- TURNER (C. W.) and FRANK (A. H.). — The effect of the oestrus producing hormone on the growth of the mammary gland. *Missouri agric. exper. Stat. Res. Bull.*, 1930, 145, 5.
- VIGNES (H.). — Evolution du cancer du sein pendant la gestation. *Progrès médical Paris*, 1923. N° 33 et *Bull. Ass. p. Cancer*, 1923, p. 139.
- VOGT (M.). — Vergleichende Untersuchungen und Betrachtungen über die sexual-hormone bei unseren Haustieren A. *prakt. Tierk.* 1935, 69, 16.
- ZONDEK (B.). — Die Hormone des Ovariums und des hypophysenvorderlappens. Berlin et Vienne. J. Springer, 1^{re} édit. 1931, 2^e édit. 1935.

TABLE DES MATIERES

Avant-Propos.	9
Introduction.	11
<i>Chapitre premier.</i> — Fonctionnement de la mamelle au cours des différentes étapes de la vie sexuelle..	15
1. — Modifications anatomiques, histologiques. Lactation.	15
2. — Rôle des glandes endocrines dans le fonction- nement de la mamelle.....	22
<i>Chapitre II.</i> — Hormones sexuelles et substances can- cérigènes.	29
<i>Chapitre III.</i> — Vie sexuelle et tumeurs mammaires.	41
<i>Chapitre IV.</i> — Recherches personnelles.....	55
'Observations originales	63
Conclusions.	81
Bibliographie.	83

IMPRIMERIE
BOSC FRÈRES, M. & L. RIOU
42, QUAI GAILLETON, 42
LYON

